

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2 2019



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
 - не прямые 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



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

**№2
2019 г.**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

Подписано в печать: 15.10.2019 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.
Сайт журнала: www.clinvest.ru

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Сайты и журналы «Издательства ОКИ»

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономические перспективы эффективного контроля
сахарного диабета 2-го типа фиксированной комбинацией аналога
базального инсулина и агониста рецепторов
к глюкагоноподобному пептиду
Зырянов С.К., Дьяков И.Н. 4

Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме —
экономические аспекты применения
Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. 15

Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для
эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа
*Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е.,
Проскурин М.А., Карпов О.И.* 25

Принципы проведения клинико-экономического анализа
антимикробных препаратов
Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. 35

Обзор математических моделей рака молочной железы
Юркова Ю.П., Курылёв А.А., Колбин А.С. 45

Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан
+ тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных
интраабдоминальных инфекций
Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Хачатрян Н.Н. 55

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Фармакология особых популяций: крайний возраст
Романов Б.К., Зырянов С.К. 70

Системная характеристика профиля
безопасности лекарственных средств моноклональных антител,
применяемых в ревматологической практике
*Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В.,
Глаголев С.В., Поливанов В.А.* 75

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением
потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой
госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста
*Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушколова Е.А.,
Бутранова О.И., Переверзев А.П.* 85

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных
головных болей: мигрень
Решетько О.В., Гришин А.И. 95

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

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

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

Editorial Board

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

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publisher 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

Signed in print: 15.10.2019 r.
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyj 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.

Journal site: www.clinvest.ru

NEICON (Elpub lab)

Web site is supported by powered by PKP OJS

Journals and Sites of LLC «Publisher OKI»

Pharmacokinetics.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Clinical-Pharmacy.ru	Clinical Pharmacy
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics- Pharmacogenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

<i>Zyryanov SK</i>	3
--------------------------	---

PHARMACOECONOMICS

Economic perspectives for effective control of diabetes mellitus type 2 with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist <i>Zyryanov SK, Dyakov IN</i>	4
--	---

Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects <i>Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN</i>	15
--	----

Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of diabetes mellitus type 2 <i>Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI</i>	25
---	----

Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs <i>Gomon YM, Kolbin AS, Mazurenko SO, Ivanov IG</i>	35
--	----

Overview of mathematical models of breast cancer <i>Yurkova YuP, Kurilev AA, Kolbin AS</i>	45
---	----

Pharmacoeconomic evaluation of ceftolozan + tasobactam in the treatment of complicated nosocomial intra-abdominal infections <i>Zyryanov SK, Dyakov IN, Khachatryan NN</i>	55
--	----

DRUGS SAFETY

Pharmacology in special populations: extreme age <i>Romanov BK, Zyryanov SK</i>	70
--	----

Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice <i>Filippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA</i>	75
--	----

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Association of anticholinergic cognitive load with the appointment of potentially not recommended drugs and the frequency of hospitalization of elderly and senile patients <i>Al-Rajawi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP</i>	85
---	----

NEW DRUGS

Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine <i>Reshetko OV, Grishin AI</i>	95
---	----



Уважаемые коллеги!

В данном выпуске журнала мы предлагаем вам ознакомиться с результатами исследований в области сахарного диабета, бронхиальной астмы, рака молочной железы, осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций, мигрени.

Две работы посвящены экономическому анализу применения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида в российскую медицинскую практику, поскольку экономические аспекты такого сочетанного применения в отечественных условиях до настоящего времени не были изучены.

Тяжёлая плохо контролируемая бронхиальная астма представляет значимую социальную проблему, поэтому внедрение на российский фармацевтический рынок новых биологических лекарственных препаратов приветствуется врачами, однако оправдана ли стоимость данной терапии? Этому ответу посвящено фармакоэкономическое исследование Саласюк А.С. с соавт.

Представленная работа Гомон Ю.М. и соавт. анализирует учёт динамики развития приобретённой резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономических исследованиях антимикробных препаратов, которая является важным экономическим исходом, влияющим на затраты системы здравоохранения. Описывается метод математического моделирования динамики резистентности, который позволит восполнить дефицит эпидемиологических данных.

В статье Юркова Ю.П. и соавт. представлен систематический обзор литературы, посвящённый применению математического моделирования при изучении рака молочной железы.

Дьяковым И.Н. и соавт. выполнено моделирование экономического влияния внедрения на рынок препарата цефтолозан + тазобактам при терапии осложнённых интраабдоминальных инфекций.

Романов Б.К. и соавт. представили данные международного мониторинга безопасности лекарственных средств у пациентов крайних возрастов. Даны рекомендации по рациональному применению лекарственных средств у таких больных.

Особо хотелось бы обратить внимание читателей на работу Филипповой А.В. и соавт., посвящённую анализу отечественной базы данных спонтанных сообщений по безопасности моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике.

В анализе Аль-Раджави А.М. и соавт. описываются результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования практики назначения антихолинергических препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста.

В обзоре Решетько О.В. и соавт. представлены данные о новых современных препаратах для лечения мигрени, находящихся на разных этапах доклинического изучения или фазах клинических исследований, а также недавно выведенных на зарубежные фармацевтические рынки.

***Главный редактор
проф. Зырянов Сергей Кенсариевич***

Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2-го типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.²

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

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

Аннотация. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов имеют целью повышение эффективности лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) при одновременном повышении безопасности проводимого лечения. Новый препарат Соликва СолоСтар® содержит инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, обеспечивающие регуляцию глюкозы плазмы крови как натощак, так и после еды. В опубликованном непрямом сравнении фиксированная комбинация оказалась более эффективной для контроля СД2, оценённого по количеству больных, достигших уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<7,0\%$, при этом суточная доза инсулина гларгин была на 22 ЕД ниже, чем в случае применения инсулина гларгин и ликсисенатида порознь. *Цель.* Определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. *Материалы и методы.* Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа. Целевая популяция для анализа «влияния на бюджет» определена на основании данных Федерального регистра сахарного диабета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России». Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов. Определена разница в затратах на терапию целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан. Временной горизонт оценки применения препарата Соликва СолоСтар® для льготных категорий граждан определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год. Для проверки устойчивости полученных результатов проведены анализы чувствительности. Математические расчёты выполнены с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. *Результаты.* Расчёты выполнены для двух вариантов форм выпуска Соликва СолоСтар®, имеющих разные стоимости (Варианты 1 и 2), в сравнении с различными вариациями аналогов инсулина, содержащих инсулин гларгин. Разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации была меньше на 22 ЕД, при этом дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} <7\%$ среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2-30,7, $p < 0,0001$). Стоимость суточной дозы для Варианта 1 — 216,15 руб., для Варианта 2 — 172,48 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина. Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с любым вариантом инсулина гларгин и составляет 158,8 руб./сут. В сравнении с комбинацией монопрепаратов инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид применение комбинированного лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет на 27,65-42,26 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей). *Заключение.* Результаты анализа позволяют считать препарат Соликва СолоСтар® экономически оправданным средством для включения в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан по показанию сахарный диабет 2-го типа.

Ключевые слова: анализ технологии в здравоохранении; анализ влияния на бюджет; сахарный диабет 2-го типа; инсулин гларгин; ликсисенатид

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2-го типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду // Качественная клиническая практика. — 2019. — №2. — С.4—14. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10068.

Economic perspectives for effective control of diabetes mellitus type 2 with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist

Zyryanov SK¹, Dyakov IN²

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

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

Abstract. Fixed antidiabetic drugs' combinations have aim to improve Diabetes Mellitus type 2 (DMT2) control as well as a safety treatment increasing. Soliqua SoloStar® is a new registered drug for control fasting and prandial glucose levels, contained insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. In the published non-direct comparison, it was more effective for DMT2 control vs insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide separately, and daily insulin dose was less on 22 UI. *Aim.* To evaluate of Soliqua SoloStar® reasonability for inclusion from pharmacoeconomics point of view into the State program of the free medical Aid guarantees. *Materials and methods.* Retrospective comparative economic analysis based on published data an new methodology treatment with Soliqua SoloStar® in compare with the current treatment methodology with usage of insulin glargine and lixisenatide separately. Common used methodology of clinical-economic analysis was used, and target group of patients was established based on Federal Diabetes Register. Direct medical cost was defined as a cost of medications. Differentiation between direct medical cost for the proposed methodology and current practice of the separate usage of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide was calculated. Discounting at 5% annually used in the calculation of the 3 years' time horizon. The results of health technology assessment are confirmed by sensitivity analysis. Microsoft Excel was used for calculation. *Results.* Calculation has been performed for two pens of Soliqua SoloStar® with different prices (Variation 1 and 2) in compare with different drugs of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide. Soliqua SoloStar® had less daily dose (by insulin glargine) on 22 UI vs free combination, and dose of lixisenatide was 20 mkg per day. Amount of patients who have reached $HbA_{1c} < 7\%$ was higher in Soliqua group vs free combination group on 29 % (95 % CI: 20,2-30,7; $p < 0,0001$). Cost of daily dose in Variation 1 is 216,15 RUR., for Variation 2 — 172,48 RUR. In the same time cost of the free combination of insulin glargine 100 UI and lixisenatide is depended from trades name of the drug, while cost of lixisenatide per day is the same for free combination and has 158,8 RUR. Soliqua SoloStar® usage can decrease budget impact in comparison with free combination on 27,65-42,26 % (depending on cost of insulin glargine 100 UI from different manufacturers and Soliqua pen cost. *Conclusion.* Soliqua SoloStar® has pharmacoeconomics evidences to be included into the Governmental program of free medical Aid in Diabetes Mellitus type 2 patients.

Keywords: health technology assessment; budget impact analysis; Diabetes Mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide

For citations:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Economic perspectives for effective control of diabetes mellitus type 2 with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:4—14. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10068.

Актуальность

В 2015 году количество больных сахарным диабетом в мире достигло почти 422 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2-го типа (СД2) [1]. В Российской Федерации (РФ) распространённость СД2 определена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NATION — 5,4 %, что при экстраполяции на количество населения в возрасте от 20 до 79 лет даёт цифру больных более 6 млн человек [2]. Расходы, которое несёт российское общество в связи с СД2 и его основными осложнениями — ИБС, инфарктом миокарда, инсультом — составляют по самым приблизительным подсчётам не менее 570 млрд рублей ежегодно [3]. Согласно ещё одному отечественному исследованию, общие прямые медицинские затраты на лечение СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний на 1 пациента в год составляют более 105 тыс. руб., прямые немедицинские затраты — 24 тыс. руб., а непрямые затраты — почти 150 тыс. руб. (т. е. составляют более половины всех затрат) [4]. Во многом затраты на больного СД2 определяются степенью компенсации заболевания, зависящей от многих факторов: эффективного ле-

чения, поведения больного, избранной тактики фармакотерапии, включая инсулинотерапию, и других факторов. В любом случае, затраты на ведение больного с компенсацией заболевания, оценённой по достижению индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов [5], в 3 раза меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета [3]. Существенные потери несёт государство из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [6].

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

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

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

Если эффекты инсулина гларгин, опыт успешного применения которого в РФ насчитывает уже почти 15 лет, хорошо известны, то для ликсисенатида имеет смысл их напомнить. Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина им прекращается. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию контринсулярных факторов, однако при этом сохраняется секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Также препарат обладает выраженным эффектом снижения постпрандиальной глюкозы за счёт подавления секреции глюкагона и замедления опорожнения желудка [17]. Экономическая оценка применения ликсисенатида в условиях отечественного здравоохранения была представлена ранее [18].

Одним из направлений развития современной фармакологии является создание фиксированных комбинаций препаратов, хорошо себя зарекомендовавших для лечения того или иного заболевания. Потенциально они разрабатываются не только для

облегчения их применения, но и для создания так называемого аддитивного (потенцирующего) эффекта, превосходящего таковой, как если бы лекарственные компоненты вводились/принимались бы порознь, пусть и одновременно. Этот подход используется в лечении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и сахарного диабета.

В 2018 году осуществлена государственная регистрация фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (препарат Соликва СолоСтар®, АО «Санофи», Франция, Код АТХ A10AE54). Разнонаправленность действия компонентов — инсулин регулирует глюкозу плазмы натощак, в то время как короткодействующий аГПП-1 ликсисенатид — прандиальную составляющую углеводного обмена [19]. Клинико-экономический анализ этого препарата в условиях отечественной практики для льготных категорий граждан не проводился, в связи с чем осуществляется настоящая экспертиза.

Цель

Определить экономическую целесообразность включения препарата Соликва СолоСтар® в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи для льготных категорий граждан.

Задачи

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

Материалы и методы

Ретроспективный анализ опубликованных данных о клинической эффективности и переносимости свободной и фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида. Поиск осуществлён в системах PubMed и MedLink. Клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оценивалась в клинических исследованиях с непрямым сравнением, что использовано для настоящего анализа [20, 21].

Для фармакоэкономических расчётов использованы общепринятые методики клинико-экономического анализа [22, 23]. Целевая популяция для анализа «влияния на бюджет» определена на основании данных Федерального регистра сахарного ди-

абета, реализуемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» при технической поддержке АО «Астон Консалтинг».

Определяли прямые затраты, включавшие стоимость лекарственных препаратов на год лечения, при этом применялись цены Государственного реестра предельных отпускных цен для инсулина гларгин и ликсисенатида [24], а для препарата Соликва СолоСтар® — данные компании производителя по уровню цены при включении препарата в Перечень ОНЛС. Влияние на бюджет оценено по прямым расходам на лекарства (они включали среднюю оптовую надбавку для препаратов Перечня ЖНВЛП в соответствующем ценовом сегменте и НДС в размере 10 % согласно методическим рекомендациям) [25]. Определяли разницу в затратах на лекарственные препараты в текущей практике и при включении рассматриваемого препарата в государственные программы возмещения для льготных категорий граждан. Временной горизонт оценки включения препарата Соликва СолоСтар® в Перечень ОНЛС определён в 3 года. При оценке затрат учитывали коэффициент дисконтирования 5 % в год с шагом дисконтирования 4 недели.

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

Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра — стоимости сравниваемых препаратов, эффективности, а для «влияния на бюджет» ещё и к изменению численности популяции. Также произведён анализ упущенных возможностей. Обработка данных произведена с помощью пакета программы MS Excel.

Результаты

Целевая популяция для назначения препарата Соликва СолоСтар® определена следующим образом. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, 3 012 тыс. человек. При этом, в свою очередь, среди них уровень HbA_{1c} более 8 % (т. е. подлежащие назначению инсулина) выявляют у 24,7 %, или 744 013 человек. С учётом числа больных, реально «стартовых» с инсулинотерапией в 1,1 % от этого количества, размер целевой популяции пациентов для назначения препарата Соликва СолоСтар® определён в 7 700 пациентов (табл. 1).

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

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

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

Различия в клинической эффективности сравниваемых технологий (свободной и фиксированной комбинаций инсулина гларгин и ликсисенатида) лечения были статистически значимыми при сроках наблюдения в исследовании LixiLan-L 24 недели (240 больных) и 26 недель — в GetGoal Duo-2 (также 240 больных), при этом отмечалась разница в средних суточных дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл в случае применения фиксированной комбинации она была меньше на 22 ЕД — 44 ЕД и 66 ЕД соответственно (рис. 1 и 2) [20, 21]. При этом дозировка ликсисенатида в свободной комбинации была 20 мкг/сут. Число пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ среди получавших Соликва СолоСтар®, было на 29 % больше, чем в группе свободной комбинации (95 % ДИ: 20,2-30,7, $p < 0,0001$). Различия в клинической эффективности делают возможным определение прямых затрат на терапию на 26 недель и на год лечения. Исходя из различных вариантов шприц-ручки препарата Соликва СолоСтар®, стоимость суточной дозы в 44 ЕД по инсулину гларгин составит для Варианта 1 — 216,15 руб., для Варианта 2 — 172,48 руб. В это же время расчётная суточная стоимость свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида зависит от конкретного препарата инсулина, поскольку стоимость их различна (табл. 2). Стоимость ликсисенатида одинакова в комбинации с вариантом инсулина гларгин различных производителей и составляет 158,8 руб./сут. (табл. 3).

В клинико-экономическом анализе учитывается срок наблюдения 26 недель [20, 21] и определены прямые лекарственные расходы на оба варианта лечения — с использованием фиксированной или свободной комбинации рассматриваемых компонентов.

В итоге прямые затраты на 1 больного на год лечения при применении Соликва СолоСтар® прогнозируются меньшими в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид на 28,3-47,6 % в зависимости от варианта ручки и вида инсулина гларгин 100 ЕД/мл.

Таблица 1

Расчёт целевой популяции для назначения препарата Соликва СолоСтар®

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

Примечания: ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 2

Ценовые характеристики и методика назначения препаратов, использованные в анализе

МНН	Торговое наименование, производитель	Упаковка	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость с 10 % НДС и 10 % торговой надбавкой (руб.)	Режим назначения
Инсулин гларгин	Лантус СолоСтар® (ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия)	Шприц-ручки СолоСтар® 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	3203,09*	3875,74	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ЗАО «Профит-Мед», Россия)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2677,56*	3239,85	
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженкс», Китай)	Картриджи 3 мл по 100 ЕД/мл, №5	2732,00*	3305,72	
Ликсисенатид	Ликсумия (АО «Санофи», Германия)	0,1 мг/мл (20 мкг/доза), 3 мл №2	3933,00*	4758,93	20 мкг 1 раз в сутки подкожно
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва СолоСтар® (АО «Санофи», Германия)	100 ЕД/мл гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	3654,00**	4421,34	1 раз в сутки, подкожно, дозировка подбирается индивидуально
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид		100 ЕД/мл гларгин + 33 мкг/мл ликсисенатид 3 мл №3	2916,00**	3528,36	

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

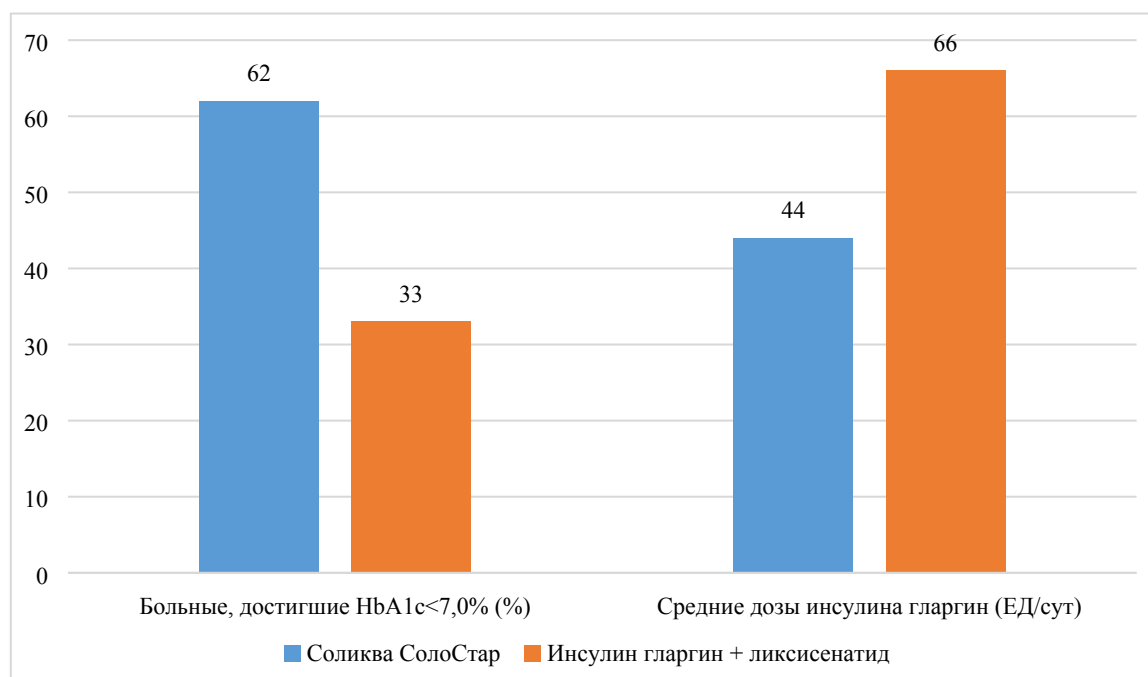


Рис. 1. Сравнительная эффективность и дозировки препарата Соликва СолоСтар® и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [20, 21]

Таблица 3

Стоимость применения препаратов сравнения на 1 больного

Торговое наименование	Суточная доза	Стоимость суточной дозы (руб.)**	Стоимость на 26 недель лечения (по данным наблюдения [20, 21]), руб.	Стоимость 26 недель лечения свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (руб.)	Стоимость на год лечения (руб.)	Стоимость на год лечения свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (руб.)	Разница в стоимости Соликва СолоСтар® с комбинацией инсулина гларгин (А-С) и ликсисенатида (%)
А. Лантус СолоСтар®	66 ЕД	170,94	31 196,55	60 177,55	62 393,10	120 355,10	
В. Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед», Россия)	66 ЕД	142,56	26 017,20	54 998,20	52 034,40	109 996,40	
С. Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс», Китай)	66 ЕД	145,86	26 981,00	55 600,45	53 238,90	111 200,90	
Ликсумия	20 мкг	158,80	28 981,00		57 962,00		
Соликва СолоСтар® (Вариант 1)	44 ЕД*	216,15	39 447,35		78 894,75		А — 34,4 % В — 28,3 % С — 28,5 %
Соликва СолоСтар® (Вариант 2)	44 ЕД*	172,48	31 477,60		62 955,20		А — 47,1 % В — 42,8 % С — 43,3 %

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

Таблица 4

Прямые затраты на рассматриваемые варианты терапии целевой группы (с дисконтированием)

Год терапии	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, Вариант 1), млн руб.	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (Соликва СолоСтар®, Вариант 2), млн руб.	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии (комбинация монопрепаратов), млн руб.		
			Лантус СолоСтар® + Ликсумия	Инсулин гларгин (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	Инсулин гларгин (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия
	1	2	3	4	5
Год 1	472,75	592,40	902,13	833,39	825,44
Год 2	450,24	564,19	859,17	793,70	786,14
Год 3	428,80	537,32	818,25	755,91	748,70
Суммарно за 3 года	1 351,80	1 693,93	2 579,55	2 383,00	2 360,28
Разница	1-3	2-3			
	-1 227,75	-885,62			
	1-4	2-4			
	-1 031,20	-689,07			
	1-5	2-5			
	-1 008,48	-666,35			

Таблица 5

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

Сравниваемый режим	Разница прямых затрат при применении Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида			
	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Вариант 1 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	-47,59	-47,60	-47,60	-47,60
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	-42,80	-42,80	-42,80	-42,80
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	-42,26	-42,26	-42,26	-42,26
Вариант 2 (при использовании шприц-ручки 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл)				
Лантус СолоСтар® + Ликсумия	-33,70	-33,70	-33,70	-33,70
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ООО «Эндодженикс») + Ликсумия	-28,33	-28,33	-28,33	-28,33
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (ЗАО «ПрофитМед») + Ликсумия	-27,65	-27,65	-27,65	-27,65

Анализ упущенных возможностей

Разница в прямых расходах за 3 года составляет не менее 666,35 млн руб. (2 360,28 млн руб. — 1 693,93 млн руб.), причём в первый год экономия составляет не менее 233,03 млн руб. (825,44 млн руб. — 592,41 млн руб.). Это означает, что на эти средства дополнительно в рассматриваемых дозировках препарата Соликва СолоСтар® могут получать дополнительно как минимум 2 953 чел.

Расчёт:

Стоимость препарата Соликва СолоСтар® на год составляет 216,15 руб. в день (с НДС) * 365 дней = 78 894,75 руб./больной.

233,03 млн руб. ÷ 78 894,75 руб. = 2 953 чел. могут дополнительно к целевой популяции быть обеспечены препаратом Соликва СолоСтар®.

Как видно из приведённых данных сравнения прямых затрат и влияния на бюджет, применение фиксированной комбинации менее затратно в сравнении с сочетанным лечением монопрепаратами при использовании любого из зарегистрированных на настоящий момент в РФ препаратов с МНН инсулин

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

Анализ чувствительности с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® с наибольшей стоимостью и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения / уменьшения цены до 25 % или стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне, а также с изменением эффективности ± 25 % по достижению уровня $HbA_{1c} < 7$ % (табл. 6—7).

Анализ чувствительности по «влиянию на бюджет» с изменением цены на препарат Соликва СолоСтар® с наибольшей стоимостью и терапию сравнения с инсулином гларгин 100 ЕД/мл с наименьшей стоимостью за ЕД подтвердил выводы основного сценария в диапазоне увеличения / уменьшения цены до 25 % или стоимости терапии сравнения в этом же диапазоне, а также с изменением численности целевой группы ± 25 % (табл. 8—9).

Таблица 6

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии

Изменение цены на комбинацию монопрепаратов		Изменение цены на Соликва СолоСтар® Вариант 1						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	-56,59 %	-50,80 %	-45,02 %	-42,12 %	-39,23 %	-33,44 %	-27,65 %
15 %	1,15	-52,82 %	-46,52 %	-40,23 %	-37,09 %	-33,94 %	-27,65 %	-21,36 %
5 %	1,05	-48,32 %	-41,43 %	-34,54 %	-31,10 %	-27,65 %	-20,76 %	-13,87 %
0 %	1	-45,74 %	-38,50 %	-31,27 %	-27,65 %	-24,03 %	-16,80 %	-9,56 %
-5 %	0,95	-42,88 %	-35,27 %	-27,65 %	-23,84 %	-20,04 %	-12,42 %	-4,80 %
-15 %	0,85	-36,16 %	-27,65 %	-19,14 %	-14,88 %	-10,63 %	-2,12 %	6,39 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-18,00 %	-8,36 %	-3,54 %	1,29 %	10,93 %	20,58 %

Таблица 7

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа при изменении эффективности сравниваемых режимов фармакотерапии

Изменение доли пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7$ % на комбинации монопрепаратов		Изменение доли пациентов, достигших $HbA_{1c} < 7$ % на Соликва СолоСтар® Вариант 2						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	20,58 %	6,39 %	-4,80 %	-9,56 %	-13,87 %	-21,36 %	-27,65 %
15 %	1,15	10,93 %	-2,12 %	-12,42 %	-16,80 %	-20,76 %	-27,65 %	-33,44 %
5 %	1,05	1,29 %	-10,63 %	-20,04 %	-24,03 %	-27,65 %	-33,94 %	-39,23 %
0 %	1	-3,54 %	-14,88 %	-23,84 %	-27,65 %	-31,10 %	-37,09 %	-42,12 %
-5 %	0,95	-8,36 %	-19,14 %	-27,65 %	-31,27 %	-34,54 %	-40,23 %	-45,02 %
-15 %	0,85	-18,00 %	-27,65 %	-35,27 %	-38,50 %	-41,43 %	-46,52 %	-50,80 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-36,16 %	-42,88 %	-45,74 %	-48,32 %	-52,82 %	-56,59 %

Таблица 8

Анализ чувствительности результатов «влияния на бюджет»
при изменении цен на сравниваемые режимы фармакотерапии (за 3 года)

Изменение цены на комбинацию монопрепаратов		Изменение цены на Соликва СолоСтар® Вариант 1						
		-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
		0,75	0,85	0,95	1	1,05	1,15	1,25
25 %	1,25	-56,59 %	-50,80 %	-45,02 %	-42,12 %	-39,23 %	-33,44 %	-27,65 %
15 %	1,15	-52,82 %	-46,52 %	-40,23 %	-37,09 %	-33,94 %	-27,65 %	-21,36 %
5 %	1,05	-48,32 %	-41,43 %	-34,54 %	-31,10 %	-27,65 %	-20,76 %	-13,87 %
0 %	1	-45,74 %	-38,50 %	-31,27 %	-27,65 %	-24,03 %	-16,80 %	-9,56 %
-5 %	0,95	-42,88 %	-35,27 %	-27,65 %	-23,84 %	-20,04 %	-12,42 %	-4,80 %
-15 %	0,85	-36,16 %	-27,65 %	-19,14 %	-14,88 %	-10,63 %	-2,12 %	6,39 %
-25 %	0,75	-27,65 %	-18,00 %	-8,36 %	-3,54 %	1,29 %	10,93 %	20,58 %

Таблица 9

Анализ чувствительности результатов «влияния на бюджет»
при изменении количества пациентов целевой группы (млн руб. за 3 года)

Доля свободной комбинации	Доля Соликва СолоСтар®	Изменение нагрузки на бюджет							
		Изменение нагрузки на бюджет	Изменение размера целевой популяции						
			-25 %	-15 %	-5 %	0 %	5 %	15 %	25 %
0 %	100 %	-27,65 %	1270,45	1439,84	1609,23	1693,93	1778,63	1948,02	2117,41
10 %	90 %	-25,41 %	1320,42	1496,48	1672,54	1760,57	1848,59	2024,65	2200,71
20 %	80 %	-22,59 %	1370,40	1553,12	1735,84	1827,20	1918,56	2101,28	2284,00
30 %	70 %	-19,76 %	1420,38	1609,76	1799,15	1893,84	1988,53	2177,91	2367,30
40 %	60 %	-16,94 %	1470,35	1666,40	1862,45	1960,47	2058,50	2254,54	2450,59
50 %	50 %	-14,12 %	1520,33	1723,04	1925,75	2027,11	2128,46	2331,17	2533,88
60 %	40 %	-11,29 %	1570,31	1779,68	1989,06	2093,74	2198,43	2407,80	2617,18
70 %	30 %	-8,47 %	1620,28	1836,32	2052,36	2160,38	2268,40	2484,43	2700,47
80 %	20 %	-5,65 %	1670,26	1892,96	2115,66	2227,01	2338,36	2561,07	2783,77
90 %	10 %	-2,82 %	1720,24	1949,60	2178,97	2293,65	2408,33	2637,70	2867,06
100 %	0 %	0,00 %	1770,21	2006,24	2242,27	2360,28	2478,30	2714,33	2950,35

Обсуждение

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

сированной комбинации. Основываясь на данных о связи числа инъекций и приверженности пациентов терапии [26], отразившихся, в частности, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [27], можно предположить, что разница в результатах, полученных при использовании фиксированной и свободной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида, связана с лучшей приверженностью пациентов к терапии Соликва СолоСтар®, требующей одной инъекции препарата в сутки, в сравнении со свободной комбинацией, требующей двух инъекций препаратов в сутки. Таким образом, препарат Соликва СолоСтар® обладает выраженными преимуществами как с точки зрения клинической эффективности, так и в отношении экономической целесообразности его применения в сравнении со свободной комбинацией, но и луч-

шей приверженностью пациентов к терапии Соликва СолоСтар®.

В настоящее время льготные категории пациентов обеспечиваются препаратами инсулина гларгин за счёт средств государственного бюджета в рамках программы Обеспечения необходимыми лекарственными средствами. С 2018 г. препарат Ликсумия также включён в Перечень ОНЛС и может обеспечиваться в рамках программ лекарственного возмещения для льготных категорий граждан. Учитывая значимые преимущества в клиническом и экономическом эффекте фиксированной комбинации в сравнении с использованием монопрепаратов, применение препарата Соликва СолоСтар® у льготных категорий граждан открывает перспективы улучшения контроля СД2 и предупреждения развития его осложнений.

Выводы

- Совокупность полученных результатов позволяет считать фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (Соликва СолоСтар®) экономически оправданным средством для обеспечения льготных категорий граждан, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.
- Прямые лекарственные расходы при использовании фиксированной комбинации инсулина

гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид в клинико-экономическом анализе в зависимости от варианта шприц-ручки Соликва СолоСтар® меньше, чем для свободной комбинации, на 27,65-42,26 % (в зависимости от инсулина гларгин 100 ЕД/мл различных производителей).

- В сравнении с комбинацией инсулин гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид применение комбинированного лекарственного препарата Соликва СолоСтар® может снизить нагрузку на бюджет в течение 3 лет на 27,65-42,26 % (в зависимости от стоимости инсулина гларгин 100 ЕД/мл разных производителей).
- Полученные результаты клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» препарата Соликва СолоСтар® подтверждены анализами чувствительности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

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

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-code: 1854-0958

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

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

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

Литература / References

1. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204874/1/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf. обращение к ресурсу 16.04.2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2. — С.104-112. [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
3. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. —

Т.19. — №6. — С.518-527. [Dedov II Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153

4. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и соавт. 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 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-T2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный Диабет*. — 2011. — №4. — С.7-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;4:7-17. (In Russ).]
6. Kontsevaya A, Karpov O, Shestakova M, Belousov Y. Economic evaluation of diabetes mellitus type 2 burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Value in Health*. 2017;20:A374.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care*. 2017;40 (suppl. 1):S1-S135. DOI: 10.2337/dc17-S001
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract*. 2016;22:84-113. DOI: 10.4158/EP15693.CS
10. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; — 2017. [Algorithms of specialized medical aid in diabetes mellitus / Ed. II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov — 8-th ed., Moscow: 2017 (In Russ).]
11. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:401-409. DOI: 10.1111/dom.12626
12. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69-78. DOI: 10.2337/dc17-1414
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*. 2016;39:1089-1100. DOI: 10.2337/dc16-0024.
14. Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):3-12. DOI: 10.1111/dom.12782
15. Davidson JA. Differential effects of prandial and non-prandial GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2015;127:827-841. DOI: 10.1080/00325481.2015.1096743.
16. Eng C, Krammer CK, Zinman B, et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-2234. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0
17. Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16:861-868. DOI: 10.1111/dom.12290
18. Колбин А.С., Мосикян А.А., Курылев А.А. и др. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2015. — №4. — 53-66. [Kolbin A, Mosikyan A, Kurilev A, et al. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015;4:53-66. (In Russ).]
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=обращение+к+ресурсу+10.05.2019.
20. Meier J. Titratable fixed-ratio versus sequential combination of insulin glargine and lixisenatide in type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. Poster №808 presented at the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); 11—15 September 2017 Lisbon, Portugal.
21. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J, et al. Propensity score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio iGlarLixi (LixiLan) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul 4. DOI: 10.1111/dom.13462. Дата обращения к ресурсу 10 апреля 2019.
22. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. — Moscow: 2005 (In Russ).]
23. *Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата*. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», — 2016. [Guidelines for clinical-economic analysis. Moscow: FGBU «Centr ekspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshchi», 2016 (In Russ).]
24. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 17 мая 2019 г.
25. *Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи*. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», — 2016. [Guidelines for budget impact analysis in the Government guarantee program of free medical aid. Moscow: 2016 (In Russ).]
26. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Luther LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33:240-245. DOI: 10.2337/dc09-1348
27. World Health Organization (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: (Электрон. ресурс). Режим доступа: <http://www.who.int>. Обращение к ресурсу 07 ноября 2018.

Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения

Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

Аннотация. Тяжёлая плохо контролируемая бронхиальная астма (БА) представляет значимую социальную проблему в связи со снижением качества жизни, высоким индексом инвалидизации и смертности. Внедрение нового биологического препарата дупилумаб в практику может изменить ситуацию в лучшую сторону. *Цель.* Сравнительная клинко-экономическая оценка дупилумаба с точки зрения перспектив включения в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС. *Материалы и методы.* Для расчёта затрат была использована модель Маркова для сравнения дупилумаба и омализумаба по переходам между состояниями обострения БА и контроля с шагом 4 недели. Расчёт целевой популяции показал, что число пациентов для назначения дупилумаба вместо омализумаба составляет 287 чел. в год. Принято во внимание, что в результате непрямого сравнения показана лучшая эффективность дупилумаба в сравнении с омализумабом (предупреждение 4,2 и 2,4 обострения/пациент/год соответственно, $p < 0,05$). Горизонт анализа «влияния на бюджет» составил 3 года, ставка дисконтирования 5 %. Учтены только прямые медицинские затраты (стоимость лекарственных препаратов, затраты на их введение, стоимость госпитализаций амбулаторного лечения). *Результаты.* Стоимость годового курса дупилумаба составила 1 013 012 руб./пациент, что на 182,2 тыс. руб./пациент меньше, чем затраты на годовой курс терапии омализумабом (разница составляет 16,04 % с учётом затрат на введение препаратов). Учитывая число пациентов, потенциально доступных для терапии дупилумабом, включение данного препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13 % экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов. *Заключение.* На основании комплексного фармакоэкономического исследования подтверждена гипотеза о том, что включение дупилумаба в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС для лечения пациентов с тяжёлой БА экономически оправдано и может способствовать сокращению расходов бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дупилумаб; омализумаб; клинко-экономический анализ; анализ технологий в здравоохранении

Для цитирования:

Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15—24. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069.

Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects

Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN

FGBOU VO «Volograd State Medical University», Russia, Volgograd

Abstract. Severe non-control Bronchial Asthma (BA) is a sufficient social problem with decreasing of quality of life, high index of disability and death. New biological drug — dupilumab — would improve the situation. *Materials and methods.* Markov's model has been used for efficacy comparison of dupilumab and omalizumab with cycles between remissions and exacerbations of BA with interval as 4 weeks. Target population was 287 naive patients per year which can be treated with dupilumab instead omalizumab. Non-direct comparison has shown that clinical efficacy of dupilumab was higher vs omalizumab (prevention of 4,2 and 2,4 exacerbations/year accordingly, $p < 0,05$). Horizon of budget impact analysis (BIA) was 3 years, and discounting rate was 5 %. Only direct costs were used (drugs' costs, expenditures due to hospitalizations and out-patients department treatment). *Results.* Cost of dupilumab was 1 013 012 RUR/patient/year, that less on 182,2 thsd RUR than in omalizumab case (16,04 %). Dupilumab can reduce expenditures in frames of Governmental Guarantees Program on 58,3 mln. RUR for the first year, and 162,2 mln. RUR during 3 — years horizon (16,13 % saving). Direct costs reduction with dupilumab can explain by less expenditures on the cours of therapy as well as decreasing cost of hospitalization and out-patients cure. *Conclusion.* Hypothesis about possibilities of dupilumab inclusion into reimbursement programs has been confirmed from clinical-economic point of view.

Keywords: bronchial asthma; dupilumab; omalizumab; health-technology assessment

For citations:

Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:15—24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069.

Социальная значимость бронхиальной астмы (БА) не вызывает сомнений — частота её распространения в России достигает 6-6,9 % [1]. При этом заболевание является крайне гетерогенным по своим клиническим проявлениям, и наибольшие затраты ресурсов системы здравоохранения — до 50 % всех затрат на заболевание в целом — наблюдаются в относительно небольшой по численности подгруппе пациентов с БА [2]. Это пациенты, рефрактерные к рутинной терапии или отвечающие контролем только на приём высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и/или системными глюкокортикостероидами (СГКС)) [3]. Число таких пациентов в общей группе пациентов с БА по мнению экспертов составляет 5-10 % [4].

В связи с этим постоянно совершенствуются методы терапии пациентов с тяжёлой астмой. В соответствии с современными рекомендациями, она требует терапии 4-й и 5-й ступени, т. е. высоких доз ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -адреномиметиками (ИГКС/ДДБА), титропия, СГКС и/или таргетной терапии [3]. Однако по меньшей мере 40 % пациентов, несмотря на приём высоких доз ИГКС/ДДБА, не достигают контроля БА [5]. В настоящее время предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии для пациентов, у которых не удаётся достичь достаточного контроля БА, несмотря на терапию в объёме, предусмотренном клиническими руководствами. Среди них наиболее часто в рутинной клинической практике используются СГКС. Однако их применение не всегда приводит к значимому клиническому эффекту и ассоциировано с развитием разнообразных побочных эффектов (включая задержку роста у детей, синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет и т. д.)

Разработка биологических препаратов, улучшающих контроль БА, воздействуя на различные иммунологические медиаторы тяжёлой астмы [6], стала новой эрой в терапии таких больных. Несмотря на разработку и применение специфических биологических препаратов, таких как омализумаб, не всегда удаётся достичь клинического ответа при тяжёлой БА [7]. Одним из следующих шагов по контролю БА является внедрение в клиническую практику препарата дупилумаб, представляющего собой человеческое моноклональное антитело, антагонист альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-4 (IL-4Ra), которое связывается с субъе-

диницей IL-4Ra и ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Блокирование IL-4Ra дупилумабом ингибирует индуцированное цитокинами IL-4 и IL-13 высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и IgE.

При этом в РКИ (DRI, QUEST, VENTURE) применение дупилумаба приводило к снижению количества обострений как в общей популяции пациентов с тяжёлой БА, так и в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (46-70 % в общей популяции пациентов и 66-81 % в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)). Также отмечалось значимое улучшение функции лёгких (прирост $ОФВ_1$ составил 0,13-0,22 л в общей популяции пациентов и 0,21-0,32 л в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)) [8—10; 12].

В исследовании VENTURE (пациенты с тяжёлой гормонозависимой БА) дупилумаб показал также способность снижать потребность в СГКС, при этом приводя к значимому улучшению контроля заболевания — половине пациентов удалось полностью прекратить использование СГКС, достигнуто 59 % снижение количества обострений и прирост $ОФВ_1$ на 0,22 л в общей популяции пациентов с тяжёлой БА у 71% больных — на 0,32 л — в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом соответственно [10].

Препарат дупилумаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2019 г. (Дупиксент, раствор для подкожного введения, Санофи Винтроп Индустрия, Франция).

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки экономических последствий (анализ «влияния на бюджет» и анализ «затраты-эффективность») при включении дупилумаба в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП) и в Перечень препаратов для обеспечения льготных категорий граждан (перечень ОНЛС) является актуальным, что и стало целью настоящего исследования.

В основную гипотезу фармакоэкономического исследования были положены следующие предположения:

- Сравнительная эффективность дупилумаба не уступает или превосходит эффективность других ГИБП;
- Включение дупилумаба в Перечни позволит сэкономить средства бюджета здравоохранения в сравнении с типичной клинической практикой.

Для подтверждения гипотезы были решены следующие задачи исследования:

- оценка сравнительной эффективности и безопасности дупилумаба в сравнении с омализумабом;
- разработка математической модели, описывающей динамику распределения наивных (не получавших ранее биологические препараты) пациентов с тяжёлой БА при использовании дупилумаба и омализумаба;
- оценка стоимости лекарственной терапии за год лечения для сравниваемых альтернатив;
- проведение анализа эффективности затрат для сравниваемых альтернатив на основании результатов непрямого сравнения;
- расчёт прямых и не прямых медицинских затрат, связанных с ведением пациентов;
- проведение анализа «влияния на бюджет»;
- оценка устойчивости полученных результатов с помощью анализа чувствительности при изменении стоимости препаратов, эффективности и числа пациентов целевой группы.

Материалы и методы

Для оценки экономической эффективности в начале проведено не прямое сравнение (НС) дупилумаба с омализумабом по параметру «снижение частоты тяжёлых обострений» в качестве критерия клинической эффективности [11]. Она оценивалась в не прямом попарном сравнении эффективности и безопасности дупилумаба и омализумаба в терапии больных тяжёлой БА. Контрольным лечением во всех выбранных для НС РКИ было плацебо, использованное в качестве общего контроля. Характеристики исследований, включенных в НС дупилумаба и омализумаба, представлены в табл. 1.

Результаты мета-анализов и сравнительные результаты, полученные с помощью непрямого сравнения по методу Бушера [15], представлены на рис. 1.

При проведении НС учтено, что аллергические кожные тесты для дупилумаба не проводились, а исследования омализумаба включали пациентов с уровнем общего IgE $30 \leq 700$ МЕ/мл и наличием по крайней мере одного антигенспецифического IgE с уровнем $\geq 0,35$ МЕ/мл, и больные использова-

Таблица 1

Исследования, отобранные для непрямого сравнения дупилумаба и омализумаба

Популяция/ подгруппа	РКИ	N	IgE исходно (МЕ/мл)		Обострения за предыдущий год среднее (CO)	Возраст (годы, среднее, CO)
			Критерий включения	Среднее (CO)		
Дупилумаб	QUEST [9]	739	$30 \leq 700$	319 (305)	2,0 (2,4)	45,6 (14,9)
	DRI [12]	206	$30 \leq 700$	322 (247)	2,0 (1,6)	47,4 (12,8)
Омализумаб	INNOVATE [13]	482	$30 \leq 700$	194 (149)	2,5 (1,3)	43,3 (13,4)
	EXTRA [14]	848	$30 \leq 700$	177 (134)	2,0 (1,9)	44,5 (14,1)

Примечание: РКИ — рандомизированные клинические исследования; CO — стандартное отклонение.

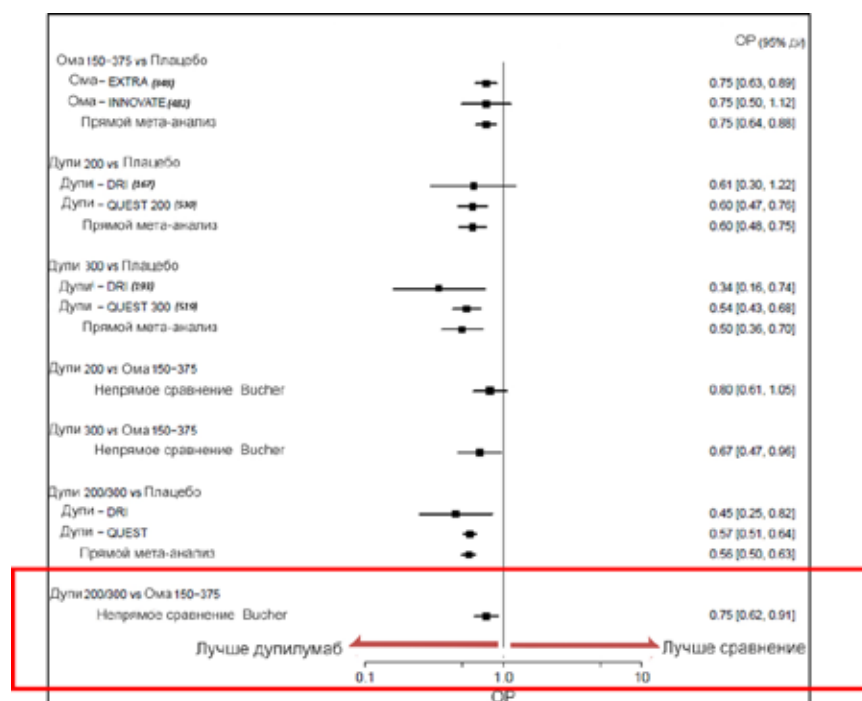


Рис. 1. Результаты непрямого сравнения дупилумаба и омализумаба по показателю количество тяжёлых обострений БА в течение года (Дупи — дупилумаб, Ома — омализумаб, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал)

ли ИГКС в высоких дозах. Эти различия послужили основанием для формирования подгруппы, основанной на фенотипе аллергической астмы. Пациенты из РКИ дупилумаба были включены в подгруппу астмы, если имели исходно общий IgE ≥ 30 МЕ/мл и, по меньшей мере, один аллергенспецифический IgE $\geq 0,35$ МЕ/л для корректного сопоставления. Проведённое не прямое сравнение свидетельствует о том, что дупилумаб имеет статистически значимое ($p < 0,05$) клиническое преимущество по показателю предупреждения количества тяжёлых обострений БА по сравнению с омализумабом в рассмотренных дозировках.

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести анализ затрат и эффективности и анализ «влияния на бюджет» дупилумаба и омализумаба [16—18].

Прямые затраты определены как затраты на лекарственную терапию дупилумабом и омализумабом, затраты на купирование тяжёлых обострений (затраты на вызов скорой помощи, госпитализации и амбулаторного лечения). Стоимость базовой терапии (ИГКС, бронходилататоры и др.) принималась одинаковой для рассматриваемых вариантов терапии. Определялись затраты на диспансерное наблюдение перед назначением и в процессе терапии ГИБП, включая визиты к специалистам, смену терапии.

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

Стоимость омализумаба (Ксолар, Новартис фарма) взята из Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС) по состоянию на 06.04.2019 [19]. Стоимость препарата дупилумаб была предоставлена компанией-производителем (табл. 2).

В среднем, стоимость дупилумаба для фармакоэкономического анализа определена как средняя между дозировками 200 и 300 мг, т. е. 77 923 руб. [20].

Расчёты выполнены на применение дупилумаба в дозе 200 или 300 мг подкожно каждые 2 недели (инструкция по медицинскому применению [25]). Омализумаб рассчитан по массе тела пациента 80 кг в соответствии с опубликованными данными [21]. Согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата омализумаб, при уровне IgE 450 МЕ/мл дозировка препарата не изменяется в случае массы тела пациентов от 71 до 90 кг. Далее был выполнен расчёт средневзвешенной стоимости 1 введения омализумаба на основании данных Российского Регистра больных с тяжёлой БА [22] (рис. 2).

В группе (100; 450) среднее значение IgE составляет 275 МЕ/мл. Таким образом, в модели 63 % пациентов должны получать омализумаб 1 раз в 4 недели в дозе 450 мг (3 уп. по 150 мг), 16 % пациентов — 450 мг 1 раз в 2 недели (3 уп. по 150 мг) и 21 % — 600 мг 1 раз в 2 недели (4 уп. по 150 мг). С учётом стоимости препарата, средневзвешенная стоимость 1 введения омализумаба составила 45 969 руб. (табл. 3).

При оценке затрат на тяжёлое обострение БА, требующее госпитализации, использовали тариф ТФОМС 2018 г. «Стоимость законченного случая лечения бронхиальной астмы тяжёлого течения». В качестве источника информации о затратах на оказание медицинской помощи было использовано Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год [23].

Согласно структуре модели (рис. 3), пациент может находиться в состоянии контроля, а также переходить в состояние неконтролируемой астмы с развитием обострения, требующего госпитализации/амбулатор-

Таблица 2

Цены на лекарственные препараты, использованные в анализе

МНН (Торговое наименование)	Форма выпуска, упаковка	Стоимость (без учёта НДС), руб.	Стоимость с учётом НДС (10 %), руб.	Стоимость с учётом сред- ней оптовой надбавки (10 %), руб.
Дупилумаб (Дупиксент)	Раствор для подкожного введения 200 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	51 520*	56 672	62 339
Дупилумаб (Дупиксент)	Раствор для подкожного введения 300 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	77 280*	85 008	93 508
Омализумаб (Ксолар)	Раствор для подкожного введения, 1 мл 150 мг, 1 предварительно заполненный шприц 1 шт. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 1 шт. — флаконы (1) / в комплекте с растворителем: вода для инъекций (ампулы) 2 мл / пачки картонные	16 807**	18 488	20 336

Примечания: * цена, которую производитель планирует зарегистрировать в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП; ** зарегистрированная цена.

Таблица 3

Расчёт средневзвешенной стоимости омализумаба на основании данных российского регистра больных тяжёлой БА о распределении больных в зависимости от уровня IgE [22]

№	Концентрация IgE (МЕ/мл)	Среднее значение IgE (МЕ/мл) для подгруппы	Доля больных от числа всех пациентов с повышенным уровнем IgE	Средняя дозировка на введение (мг)	Кол-во упаковок	Число введений в год	Стоимость 1 введения (руб.)
1	100 — 450	275	0,63	450	3	13	17 387
2	450 — 700	575	0,16	450	3	26	8 874
3	>700	700+	0,21	600	4	26	15 529
	ИТОГО:						41 790

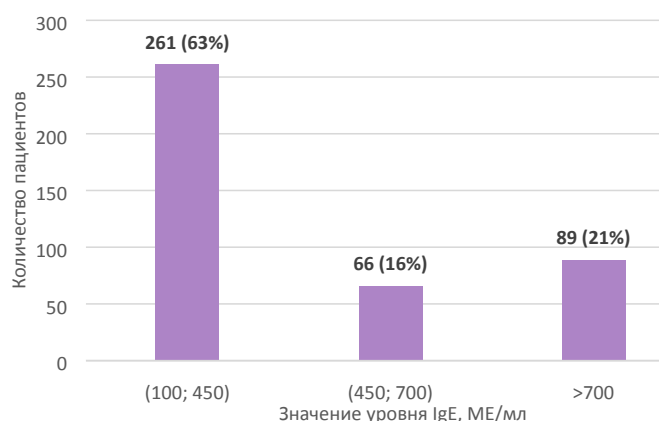


Рис. 2. Данные Российского Регистра пациентов с тяжёлой БА [22]

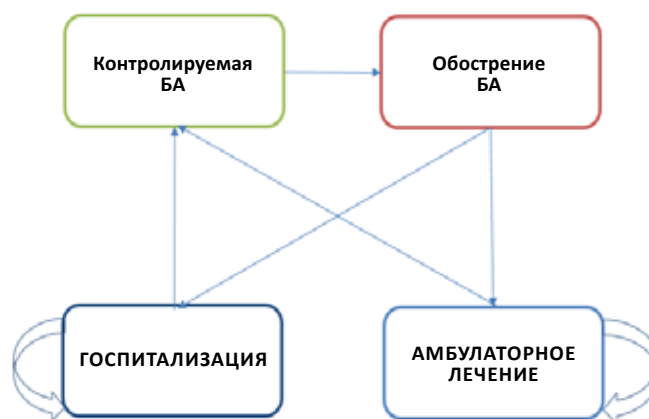


Рис. 3. Структура модели

ного лечения. Сделано научное предположение, что все пациенты с тяжёлым обострением БА нуждаются либо в госпитализации, либо в амбулаторной терапии. Количество тяжёлых обострений в популяции

пациентов с тяжёлой БА составило 9,5 случая в год. Количество госпитализаций составило 2,55 случая в год [30]. Таким образом, расчётный процент тяжёлых обострений был рассчитан по следующей формуле

$$\% \text{ обострений с госпитализацией} = \frac{\text{количество госпитализаций}}{\text{кол} - \text{во госпитализаций} + \text{кол} - \text{во амб. визитов в связи с обострением}}$$

И составил 27 %.

Вероятности перехода между состояниями рассчитаны на основании НС дупиламаба и омализумаба по формуле:

$$p=1-e^{-1}$$

для соответствующего временного отрезка цикла [31].

Количество предотвращённых обострений для омализумаба рассчитывалось как:

$$\text{Кол} - \text{во обострений ома} = \text{ОР обострения vs плацебо} \times \text{частота обострений на плацебо}$$

Количество предотвращённых обострений для дупилумаба рассчитывалось как:

$$\text{Кол} - \text{во обострений дупилумаб.} = \text{ОР обострения vs ома} \times \text{частоту обострений на ома}$$

Итоговые вероятности перехода между состояниями модели представлены в табл. 4.

Временной горизонт модели составлял 3 года (39 циклов). В модели сделано допущение, что вероятности перехода между состояниями остаются неизменными в течение всего периода моделирования. При оценке затрат в каждом состоянии модели не учитывались равнозначные затраты, например, на поддерживающую терапию. При расчёте затрат было учтено дисконтирование по ставке дисконтирования 5 %.

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) выполнялся с годичной и 3-летней временной перспективой.

Количество пациентов, потенциально подходящих для терапии дупилумабом или омализумабом, рассчитывалось следующим образом.

Согласно данным IMS Health (IQVIA) [24] с 2015 по 2018 гг. прирост числа пациентов, получивших терапию препаратом омализумаб, составил в среднем 52 %. По данным на конец 2018 г., в настоящее время препарат получают 788 человек. С учётом среднего темпа прироста количество пациентов, которым потребуется лечение омализумабом в 2019 г., может составить 1 198 чел. (динамика за последние 3 года), из которых 410 пациентов будут бионаивными. Согласно данным российского Регистра [22], среди всех пациентов с тяжёлой БА количество больных с уровнем IgE >100 МЕ/л составляет 70 %. Таким образом, количество бионаивных пациентов, которым может быть показан дупилумаб, может составить 287 человек (рис. 4).

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выбраны стоимость препаратов, размер целевой группы, эффективность.

Результаты

Клинико-экономический анализ

Прямые затраты при применении дупилумаба без учёта стоимости введения, оказались на 15,24 % ниже по сравнению с таковыми на омализумаб (рис. 5). При этом общие прямые расходы при применении дупилумаба ожидаются ниже, чем на омализумаб, на 15,97 %.

Согласно полученным результатам, уже в первый год включение дупилумаба в Перечень ЖНВЛП и ОНЛС может обеспечить экономию государственного бюджета 58,3 млн руб. (16 % экономии в сравнении с омализумабом), в том числе за счёт снижения затрат на лекарственную терапию 52,3 млн руб. (-15,24 % по сравнению с омализумабом), что позволит дополнительно обеспечить до 60 новых пациентов к целевой группе терапией дупилумабом (анализ упущённых возможностей). За 3 года экономия средств при назначении дупилумаба вместо омализумаба должна составить 16,13 %. Проведённый анализ показывает, что включение препарата дупилумаб в Переч-

Таблица 4

Схема расчёта вероятностей переходов в модели

Событие	Дупилумаб	Омализумаб
Относительный риск тяжёлых обострений БА [18]	0,75 (по сравнению с омализумабом)	0,75 (по сравнению с плацебо)
Снижение риска тяжёлых обострений БА	0,25 (=1-0,75)	0,25 (=1-0,75)
Количество тяжёлых обострений на 1 пациента в год. Для плацебо=9,5 [4]	5,35 (=7,125-0,25*7,125)	7,125 (=9,50-0,25*9,500)
Кол-во предотвращённых обострений на 1 пациента в год	4,156 (=9,500-5,35)	2,375 (=9,500-7,125)
Вероятности переходов между состояниями в модели		
Вероятность перехода из состояния «контролируемая астма» в состояние «обострение»	0,337 $p=1-e^{-rt}$	0,422 $p=1-e^{-rt}$
Вероятность перехода из состояния «обострение» в состояние «контролируемая астма»	0,66 (=1-0,34)	0,58 (=1-0,42)

Примечание: rt — скорость события в модели, умноженная на определенный период времени.

Таблица 5

Суммарные затраты на терапию БА при применении сравниваемых стратегий терапии

МНН	Затраты на фармакотерапию, руб.	Затраты на введение препаратов, руб.	Затраты на компенсацию обострений в стационаре, руб.	Затраты на амбулаторную помощь при обострениях, руб.	Сумма затрат 1 год, руб.	Сумма затрат 3 года, руб.
Дупилумаб	290 734 444	177 535	12 677 952	2 163 546	305 753 477	843 447 489
Омализумаб	343 020 678	3 161 904	15 226 225	2 600 431	364 009 238	1 005 621 377
Разница	52 286 234				58 255 615	162 173 888

ни ЖНВЛП и ОНЛС позволяет обеспечить доступность дупилумаба нуждающимся в нём пациентам с получением экономии бюджетных средств (табл. 5).

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости полученных результатов клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» был проведён анализ чувствительности, показывающий степень влияния изменений исходных параметров на конечные результаты моделирования. Как было указано ранее, уровень неопределённости был равен 5-20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 5-20\%$ от базового уровня (детерминированного уровня).

Было изучено влияние изменения следующих параметров:

- Стоимость упаковки дупилумаба;
- Стоимость упаковки омализумаба;
- Численность популяции пациентов;
- Количество предотвращённых обострений БА.

Анализ чувствительности клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» пол-

ностью подтвердил устойчивость модели, а следовательно, и нижеследующие выводы:

- Включение препарата дупилумаб в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволяет обеспечить доступность дупилумаба нуждающимся в нем пациентам с получением экономии бюджетных средств;
- Стоимость годового курса дупилумаба составила 1 013 012 руб., что на 182,2 тыс. руб./больной меньше, чем затраты на годовой курс терапии омализумабом (разница составляет 16,04 % с учётом затрат на введение препаратов);
- Учитывая число пациентов, потенциально доступных для терапии дупилумабом, включение данного препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13 % экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов.

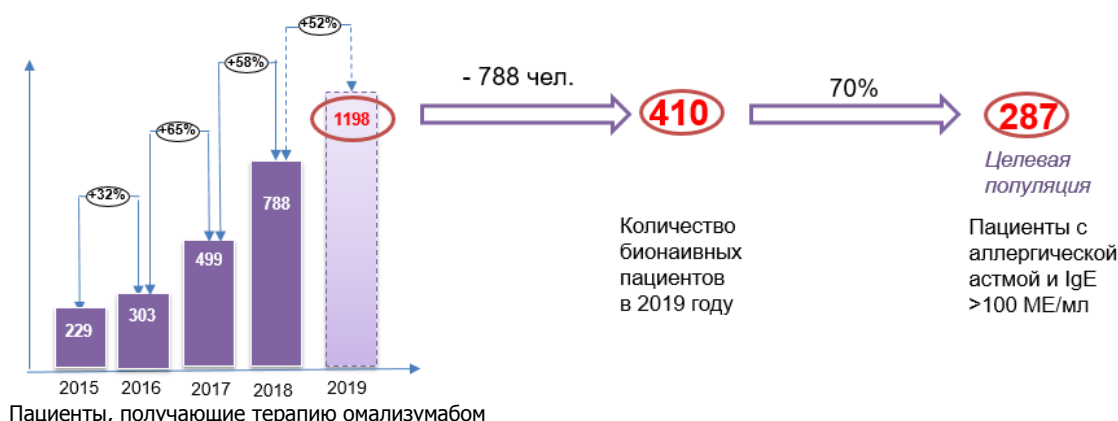


Рис. 4. Расчёт целевой популяции для проведения анализа «влияния на бюджет»

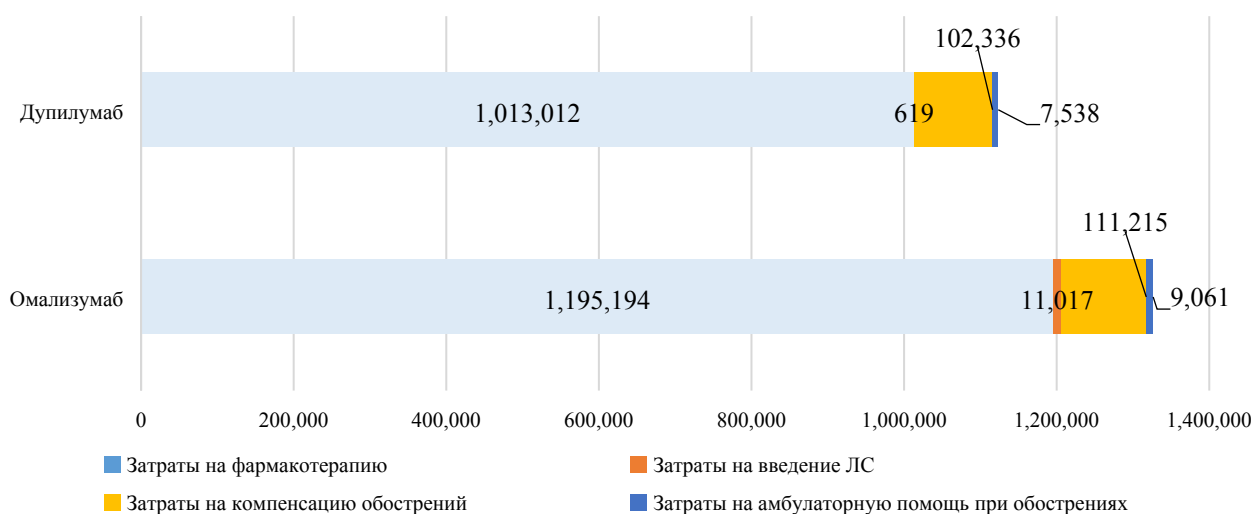


Рис. 5. Прямые медицинские затраты при применении сравниваемых стратегий терапии при горизонте моделирования 1 год (руб.)

Таблица 6

Результаты анализа чувствительности для результатов клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» *

Изменяемый параметр	-20%	-15%	-10%	-5%	Исходное значение	5%	10%	15%	20%
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	62 338 •	66 235 •	70 131 •	74 027 •	77 923 •	81 819 •	85 715 •	89 611 •	93 508 •
Стоимость 1 упаковки омализумаба	16 269 •	17 286 •	18 302 •	19 319 •	20 336 •	21 353 •	22 370 •	23 386 •	24 403 •
Количество обострений, дупилумаб	4,28	4,54	4,81	5,08	5,34	5,61	5,88	6,15	6,41
Количество обострений, омализумаб	5,70	6,06	6,41	6,77	7,13	7,48	7,84	8,19	8,55
Количество пациентов	230	244	258	273	287	301	316	330	344
Значения анализа влияния на бюджет (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на всю популяцию пациентов, руб.									
При изменении параметра:									
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	116 402 650	87 329 206	79 935 496	72 792 483	58 255 761	43 719 039	29 182 317	14 645 595	108 872
Стоимость 1 упаковки омализумаба	-10 348 375	6 802 659	23 953 693	41 104 727	58 255 761	75 406 795	92 557 829	109 708 863	126 859 897
Количество обострений, дупилумаб	60 253 352	59 738 455	59 234 032	58 739 870	58 255 761	57 781 501	57 316 888	56 861 727	56 415 826
Количество обострений, омализумаб	55 900 796	56 513 955	57 110 538	57 690 995	58 255 761	58 805 260	59 339 906	59 860 099	60 366 230
Количество пациентов	46 685 802	49 527 546	52 369 290	55 414 017	58 255 761	61 097 506	64 142 232	66 983 976	69 825 721
% колебания результатов анализа "влияния на бюджет" при временном горизонте 1 год на всю популяцию пациентов, %									
При изменении параметра:									
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	-100%	-50%	-37%	-25%	100,00%	25%	50%	75%	100%
Стоимость 1 упаковки омализумаба	118%	88%	59%	29%	100,00%	-29%	-59%	-88%	-118%
Количество обострений, дупилумаб	-3,43%	-2,55%	-1,68%	-0,83%	100,00%	0,81%	1,61%	2,39%	3,16%
Количество обострений, омализумаб	4,04%	2,99%	1,97%	0,97%	100,00%	-0,94%	-1,86%	-2,75%	-3,62%
Количество пациентов	0%	0%	0%	0%	100,00%	0%	0%	0%	0%
Значения результатов клинико-экономического анализа (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на 1 пациента, руб.									
При изменении параметра:									
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	395 159	344 508	293 858	243 207	192 556	141 906	91 255	40 605	-10 046
Стоимость 1 упаковки омализумаба	-46 482	13 277	73 037	132 797	192 556	194 113	212 222	230 331	248 440
Количество обострений, дупилумаб	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
Количество обострений, омализумаб	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
Количество пациентов	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
% колебания результатов клинико-экономического анализа (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на 1 пациента, %									
При изменении параметра:									
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	-105	-79	-53	-26	100,00%	26	53	79	105
Стоимость 1 упаковки омализумаба	124	93%	62%	31	100,00%	-1	-10	-20	-29
Количество обострений, дупилумаб	0	0	0	0	100,00%	0	0	0	0
Количество обострений, омализумаб	0	0	0	0	100,00%	0	0	0	0
Количество пациентов	0	0	0	0	100,00%	0	0	0	0

Примечания: * — Цвет ячеек таблицы показывает, как меняется результат анализа в зависимости от изменений параметров.

Не меняется Увеличение Снижение

Благодарность: Авторы выражают благодарность д. м. н., профессору О.И. Карпову и Ю.И. Акимовой за помощь в подготовке статьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Заказчиком исследования выступала компания АО «Санофи Россия», влияния на результаты и выводы заказчик не оказывал.

Участие авторов. Саласюк А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Саласюк А.С., Фролов М.Ю. — написание текста; Барыкина И.Н. — редактирование текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саласюк Алла Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-код: 2651-2916

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

Фролов Максим Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 7585-1728

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

Барыкина Ирина Николаевна

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 5894-7499

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

Salasyuk Alla

Corresponding author

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-code: 2651-2916

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

Frolov Maxim

ORCID ID: 0000-0002-0389-560X

SPIN-code: 7585-1728

Ph.D., associate professor of the Department of Clinical Pharmacology & Intensive Care VolgSMU, Volgograd

Barykina Irina

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-code: 5894-7499

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

Литература / References

1. Chuchalin AG, Khaltsev N, Antonov N, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;12(9):963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
2. Ненасева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее / *Consilium Medicum*. — 2016. — Т.18. — №11. — С.30-38 [Nenasheva NM. Biological therapy of asthma. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30-38 (In Russ).]
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>
4. Ильина Н.И., Ненасева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — №3. — С.5-18. [Ilyina NI, Nenasheva NM, Avdeev SN, et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal*. 2017;3:5-18. (In Russ).]
5. Wang F, Liu T, Lan Z, et al. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833
6. Al Efraji K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma. *J Thorac Dis*. 2015;7:E522—E525. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.73

7. Farnaz T, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;11:53-61. DOI: 10.2147/JAA.S107982. eCollection 2018
8. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41-49.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2018.08.005
9. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
11. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Российского респираторного общества. 2018. — 90с. <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> обращение к ресурсу 08.04.2019 [Bronchial Asthma. Clinical Guidelines of the Russian Respiratory Society, 2018. — 90p. (In Russ).]
12. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5

13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316.
14. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002
15. Wells GA, Sultan SA, Chen L, et al. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. 111p.
16. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. И.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина. 2005; 352с. [Farmakoeconomika i farmakoepidemiologia — praktika priemlemykh reshenij. / Red. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. — Moscow. Meditsina; 2005. (In Russ).]
17. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>
18. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>
19. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (Дата обращения 23.02.2019).
20. Comparative Efficacy of Dupilumab vs. Approved Biologic Therapies for Persistent and Uncontrolled Asthma. Technical Report. EVA-22780 | October 8, 2018 | Version 5.0.
21. Колбин А.С., Клишко 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-ekonomicheskoe obosnovanie primeniya Xolair (omalizumab) pri bronchialnoy astme. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;2:53—61. (In Russ).]
22. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmed.info/project?id=73> (дата обращения: 26.11.2018).
23. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год (г. Москва, 29 декабря 2017 г. с изменениями и дополнениями.) [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi> (дата обращения: 26.11.2018).
24. Данные IMS Health (IQVIA) по закупкам препарата омализумаб за 2015-2018 гг.
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб) от 04.04.2019. Номер ЛП-005440. Электронный ресурс: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aefa9526-0e39-4644-8417-434fd40ebf95&t= дата доступа 13.06.2019.

Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа

Колбин А.С.^{1,2}, Курылёв А.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Карпов О.И.³

¹ — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

² — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

³ — АО «Санофи Россия», Москва

Аннотация. В настоящее время одним из эффективных способов контроля сахарного диабета 2-го типа (СД2) считается инсулинотерапия, позволяющая преодолеть инсулинорезистентность с помощью фармакодинамической нагрузки инсулином. Преимущества имеют аналоги инсулина, которые, в отличие от генно-инженерных человеческих инсулинов, имеют лучший профиль безопасности, выражающийся в меньшем числе гипогликемий. Улучшение профиля безопасности инсулинотерапии возможно при одновременном назначении аналога инсулина и агониста глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1). Экономические аспекты такого сочетанного применения в сравнении со стандартными вариантами базис-болюсной или базал-плюс инсулинотерапии в отечественных условиях не изучены. *Материалы и методы.* На основании прогностической модели рисков осложнений СД2 определены экономические параметры применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) [режим 1], базирующиеся на её клинической эффективности и безопасности, в сравнении с такими же параметрами следующих режимов инсулинотерапии: инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин [режим 2]; инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт [режим 3], инсулин детемир + инсулин аспарт [режим 4] и инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт [режим 5]. Определяли эффективность в различных временных промежутках модели (1-5 лет), прогнозируемую частоту осложнений, частоту гипогликемических событий, в том числе тяжёлых. Экономические аспекты включали расчёт затрат на амбулаторную (мониторинг пациента в течение года в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД2) и стационарную помощь (терапия хронических осложнений СД2), затраты на тяжёлые гипогликемии, затраты на собственно инсулины и препарат Соликва СолоСтар® в дозах, опубликованных по результатам клинических исследований и данных реальной практики назначений. *Результаты.* При сравнительно одинаковых результатах как по контролю СД2, так и по прогнозированию осложнений заболевания при применении всех рассмотренных режимов терапии, основные различия были зафиксированы по количеству гипогликемий и тяжёлых гипогликемий. При режиме 1 — 3,03 и 0,02 событий/пациенто-год; при режиме 2 — 4,1 и 2,3; при режиме 3 — 16,4 и 2,3; при режиме 4 — 9,5 и 2,3 % при режиме 5 — 11,6 — 0,47 соответственно. Наибольшая утилитарная стоимость, оцененная по DDD, была у режима 5, наименьшая — у режима 4. Вместе с тем, с учётом стоимости тяжёлых гипогликемий и осложнений СД2 общие прямые затраты были наименьшими при рассмотрении режима 1 — 73 956 руб./пациент/год. Соответствующие расходы для режима 2 — 93 258 руб., для режима 3 — 92 289 руб., для режима 4 — 87 598 руб., для режима 5 — 79 396 руб.

Заключение. Фиксированная комбинация ликсисенатида и инсулина гларгин (Соликва СолоСтар®) является экономически обоснованной стратегией контроля сахарного диабета 2-го типа в сравнении с различными режимами инсулинотерапии: базал-плюс и базис-болюс.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; инсулин гларгин; ликсисенатид; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования:

Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.25—34. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070.

Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of diabetes mellitus type 2

Kolbin AS^{1,2}, Kurilev AA¹, Balikina YuE², Proskurin MA², Karpov OI³

¹ — First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

² — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

³ — JSC «Sanofi Russia», Moscow

Abstract. Insulin therapy is one of the effective methods of effective control of diabetes mellitus type 2 (T2DM) which can manage resistance to insulin. Insulin's analogs have advantages in compare with human insulins in frames of safety (less amount of hypoglycemia, including severe). Safety profile can be improved with combination of basal insulin and glucagon-like peptide receptor-1 agonist (aGLP-1). Economic aspects of such kind treatment in compare with standard regimen of basal-bolus and basal plus for local conditions are not known yet. *Materials and methods.* Economic parameters of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml plus lixisenatide (Soliqua SoloStar®) [Regimen 1] were calculated based on prognostic model of risk of T2DM complications, efficacy and safety. Comparison has been made with insulin glargine 100 UI/ml + insulin glulisine [Regimen 2],

insulin glargine 100 UI/ml + insulin aspart [Regimen 3], insulin detemir + insulin aspart [regimen 4], insulin degludec + insulin aspart [Regimen 5]. Efficacy and safety has been prognosed in different time of model (1-5 years). Direct costs of out-patient treatment, hospitalization cost (complications of T2DM) as well as expenditures on severe hypoglycemia episodes and insulins in DDD were calculated. Published data of clinical trials and real world evidences were used. *Results.* Results of T2DM control and prognosis of complications were practically similar in all regimens of therapy. The different rates of hypoglycemia including severe were found for regimens: Regimen 1 — 3,03 и 0,02 events/patient-year; Regimen 2 — 4,1 и 2,3; Regimen 3 — 16,4 и 2,3; Regimen 4 — 9,5 и 2,3 %; Regimen 5 — 11,6 — 0,47 accordingly. Regimen 5 had a highest utilitarian cost based on DDD. Total direct costs, including all expenditures was less in Regimen 1 — 73 956 RUR/patient/year. In the same time expenditures for Regimen 2 were 93 258 RUR, for 3 — 92 289 RUR, for 4 — 87 598 RUR, for 5 — 79 396 RUR. *Conclusion.* Fixed dose combination Soliqua SoloStar® is an economic proven strategy for effective control of T2DM in compare with basal-bolus and basal plus regimens of insulin therapy.

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

For citations:

Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:25—34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070.

Общеизвестно, что эффективный контроль сахарного диабета 2-го типа (СД2) является основой для предупреждения его макрососудистых осложнений, к числу которых относят ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и др. Все эти заболевания в отечественных условиях представляют большую экономическую проблему [1, 2]. Нарушения липидного обмена, возникающие при недостижении целей терапии СД2, ещё больше усугубляют ситуацию, ускоряя атеросклеротический процесс в сосудах. С учётом недостаточного назначения гиполипидемических средств в реальной клинической практике следует ожидать увеличения расходов здравоохранения и общества в целом у пациентов с уже имеющимися вышеперечисленными осложнениями, доходящими до 0,6 % внутреннего валового продукта (ВВП) в год [3]. Расчётные выгоды от реализации эффективных программ борьбы с СД2 наталкиваются на проблемы выбора стратегии и тактики ведения больных [4].

В настоящее время одним из эффективных способов контроля СД2 считается инсулинотерапия, позволяющая преодолеть инсулинорезистентность с помощью фармакодинамической нагрузки инсулином. Преимущества имеют аналоги инсулина, которые, в отличие от генно-инженерных человеческих инсулинов, имеют лучший профиль безопасности, выражающийся в меньшем числе гипогликемий. По имеющимся данным клинических исследований и результатам реальной практики назначений применение аналогов инсулина признано экономически оправданным [5]. Определённые трудности для обеспечения безопасности инсулинотерапии возникают при её интенсификации. Каким бы качественным не был бы прандиальный компонент, в том числе в смешанных инсулинах, вероятность гипогликемических событий он может повышать, что называется, по определению [6]. Переходя к тактике базал-плюс или базис-болюс, врач должен это обстоятельство учитывать и, возможно, более осторожно подходить к титрации.

Улучшение профиля безопасности инсулинотерапии, повышающей привержённость больных к лечению, обеспечивающей контроль заболевания без развития осложнений, лежит в направлении комбинирования инсулинов с лекарственными препаратами (ЛП) других групп, в частности, с агонистами глюкагон-подобного пептида 1 (аГПП-1), относящегося к классу инкретинотропов. Добавление аГПП-1 к базальному инсулину, в отличие от режимов базал-плюс или базис-болюс, а также применение смешанных инсулинов не вызывает гипогликемических состояний, не влияет на массу тела больного [7]. В настоящее время в нашей стране возможности интенсификации инсулинотерапии расширены с внедрением в практику фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и аГПП-1 ликсисенатида (Соликва СолоСтар®, Санофи, Франция). Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина им прекращается. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию контринсулярных факторов, однако при этом сохраняется секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Также ЛП обладает выраженным эффектом снижения постпрандиальной глюкозы за счёт подавления секреции глюкагона и замедления опорожнения желудка [8]. Экономическая оценка применения Соликва СолоСтар® в условиях отечественного здравоохранения была представлена ранее [9]. Были продемонстрированы экономические преимущества фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл перед «свободной» комбинацией этих же ЛП, причём включая биоаналоги инсулина. Вместе с тем, экономический анализ этой фиксированной комбинации с режимами базал-плюс и базис-болюс инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа не проводили. В то же время по данным Федерального Регистра сахарного диабета НМИЦ эндокринологии Минздрава России, оба режима интенсификации инсули-

нотерапии занимают половину всех назначений, по крайней мере в комбинации с базальным аналогом инсулином гларгин 100 ЕД/мл [10].

Цель работы: определение экономических параметров применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с таковыми при использовании комбинаций базального аналога инсулина и прандиального инсулина (схемы базал-плюс и базис-болюс) для интенсификации терапии СД2.

Задачи

- На основе разработанной ранее прогностической модели, позволяющей определить с высокой степенью вероятности риски осложнений СД2, определить параметры клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с такими же параметрами следующих режимов инсулинотерапии:
 - Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин;
 - Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт;
 - Инсулин детемир + инсулин аспарт;
 - Инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт.
- Прогнозирование экономических последствий применения вышеприведенных режимов интенсификации терапии СД2.

Материал и методы

В модель, учитывающую демографические, клинические и биохимические параметры гипотетического пациента с СД2, осложнения заболевания, а также побочные эффекты инсулинотерапии (гипогликемии) [11, 12], были подгружены данные клинических исследований, наблюдений реальной практики назначений, а также параметров стандарта оказания первичной медико-санитарной помощи при сахарном диабете 2-го типа [13]. В настоящей модели величина вероятности развития того или иного осложнения определяется набором значений входных параметров, среди которых важную роль играют значения гликированного гемоглобина, систолического артериального давления и показатели липидограммы.

В качестве критерия эффективности инсулинотерапии была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам клинических исследований. При анализе литературы предпочтение отдавали мета-анализам и систематическим обзорам эффективности по рассматриваемым ЛП, в которых в качестве критерия эффективности рассматривали снижение уровня HbA_{1c} (гликированный гемоглобин) за одинаковый срок [14–17]. Затем эти значения HbA_{1c} подставляли в модель и определяли вероятность наступления тех

или иных макрососудистых осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Изменения значений гликированного гемоглобина и массы тела при переходе на рассматриваемые режимы терапии

Режим терапии	HbA_{1c} , %	Масса тела, кг
Соликва СолоСтар*	-1,1	-1,0
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	-2,12	+4,07
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	-2,16	+2,7
Инсулин детемир + инсулин аспарт	-1,85	+1,2
Инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	-1,59	+1,3

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Частота гипогликемий различна для различных схем терапии (событий/пациенто-год) приведена в табл. 2.

При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации [18]. Была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; формирование выводов и рекомендаций [19]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) [20]. Стоимость ЛП, входящих в Перечень ЖНВЛП (жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов), взята из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей [21]. К этой стоимости для расчётов прибавлялся НДС 10 %.

Данные по затратам и эффективности получены в результате симуляции течения заболевания с использованием модели СД2 и учёта эффектов терапии сахароснижающими средствами. Отношение «стоимость/эффект» (CER, Cost-effective ratio) определяли по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ$$

где: ПЗ — прямые затраты,
ЭФ — эффективность, число пациенто-лет с целевым уровнем HbA_{1c} в течение условного года или число пациенто-лет без осложнений.

Число пациенто-лет без макрососудистых осложнений рассчитывается исходя из значений базовых рисков развития каждого из осложнений (вероятности его развития за 1 год), времени с момента постановки диагноза и сопутствующих факторов риска (влияние уровня гликированного гемоглобина, пола, возраста, анамнеза курения пациента, а также данных

его лабораторно-инструментального обследования: липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); триглицеридов и систолического АД (артериального давления)).

Ещё одним важным показателем сравнения различных схем терапии является частота гипогликемий (событий/пациенто-год) (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Данные по безопасности моделируемых схем терапии

Схема терапии	Частота гипогликемий, событий/пациенто-год	Частота тяжёлых гипогликемий, событий/пациенто-год
Соликва СолоСтар®	3,03 [22]	0,02 [22]
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	4,1 [15]	2,3 [23]
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	16,4 [23]	2,3 [23]
Инсулин детемир + инсулин аспарт	9,5 [24]	2,3 [23]
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	11,6 [17]	0,47 [17]

При расчёте затрат учитывали следующие прямые медицинские затраты.

1. Затраты на медицинскую помощь:

- Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь (на мониторинг пациента в течение года в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД2);
- Затраты на стационарную помощь (на терапию хронических осложнений СД2);

2. Затраты на инсулины.

Затраты на контроль глюкозы не учитывали.

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД составляет 5 109,2 руб./год, исходя из рекомендуемой частоты посещений 1 раз в 3 месяца, а также из установленных средних нормативов финансовых затрат системы ОМС (обязательного медицинского страхования) на единицу объёма медицинской помощи, равных 1 277,3 руб. за 1 обращение [25].

Расчёт стоимости терапии осложнений производился на основании Генерального тарифного соглашения (ГТС) ТФОМС Санкт-Петербурга на 2019 год [26].

Стоимость терапии осложнений СД2 приведена в табл. 3. Затраты на интенсификацию контроля СД2 приведены в табл. 4.

Планируемая к регистрации стоимость ЛП Соликва СолоСтар®, раствор для подкожного введения, инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид 50 мкг/мл 3 мл №3 — 3 654 руб.; этого же ЛП в композиции инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид 33 мкг/мл

3 мл №3 — 2 916 руб. Средняя стоимость рассчитана как 3 285 руб. за упаковку ((4 165 руб. + 3 325 руб.)/2). Следовательно, 1 единица препарата по инсулину гларгин будет стоить 3,62 руб. (3 285 руб./900 единиц), а 40 единиц препарата с учётом НДС — 140,40 руб./сут.

Проведён анализ чувствительности (вероятностный и детерминистский) путём изменения параметров по одному от 75 до 125 % их ценностей от полученного результата.

Результаты

Прямые затраты, включавшие в себя стоимость ЛП на год лечения, затраты на медицинскую помощь (стационарную и амбулаторную, в том числе и хронических осложнений СД2), были рассчитаны для 5-летнего горизонта и аппроксимированы на год наблюдения (рис. 1). При этом исчисленные расходы на амбулаторную и стационарную помощь оказались одинаковыми для всех стратегий лечения.

Утилитарная стоимость ЛП Соликва СолоСтар® превосходит такую же стоимость всех наиболее распространённых схем инсулинотерапии: комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл с глулизином на 41 %, с аспартом на 46 %, инсулина детемир с аспартом на 61 %. Однако с учётом минимального риска гипогликемических состояний у Соликва СолоСтар® картина общих расходов выглядит иначе. В порядке возрастания расходов на лечение 1 больного в течение года рассмотренные варианты интенсификации инсулинотерапии расположились следующим образом: Соликва СолоСтар®, затем инсулин детемир + инсулин аспарт (+18 %), инсулин гларгин 100 ЕД/мл с аспартом (+12%) или с глулизином (+25–26%) и инсулин деглудек с аспартом (+7%).

Процентные соотношения составляющих суммарных ПЗ в группах рассматриваемых стратегий были схожи. При рассмотрении горизонта моделирования 1 год во всех группах сравнения основной составляющей ПЗ были расходы на инсулинотерапию. При самой низкой доле затрат на инсулинотерапию при схеме инсулин детемир + аспарт составляющая затрат на гипогликемию была в данной группе наибольшей (36 против 0,3 % при применении ЛП Соликва СолоСтар®) (рис. 2). С учётом частоты тяжёлых гипогликемических событий в год наименьшие затраты ожидаются при применении Соликва СолоСтар®, наибольшие — при применении инсулина гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин (рис. 2). Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь во всех группах сравнения были незначительными — 2–9 % общих расходов на интенсификацию.

В соответствие с данными о числе тяжёлых гипогликемий в год была рассчитана их стоимость для каждого варианта интенсификации инсулинотерапии. Результаты подтверждают наименьшие затраты

Таблица 3

Стоимость терапии осложнений СД2*

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия**	59,55	-
Тяжёлая гипогликемия**	15 180,00	231190
Ретинопатия	3 392,80	640224
Отёк диска зрительного нерва	21 879,00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	18 917,00	271010
Катаракта	8 996,40	271130
Микро-, макроальбуминурия	58 478,20	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	82 616,40	341200
Невропатия	20 940,80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	211 088,00	321649
Синдром диабетической стопы	94 626,00	321640
Острый инфаркт миокарда (в т. ч. включая реабилитацию)	313 740,90	вСХ001-2 и 511551
Стенокардия напряжения	37 816,80	421170
Сердечная недостаточность	47 844,70	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу) (в т. ч. включая реабилитацию)	145 987,80	261331 и 511600

Примечания: * — Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным тарифным соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2019 год с учетом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС [26]. ** — Нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии. Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома согласно Приложению № 4 к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2019 год составляет 15 180,00 руб. [26].

Таблица 4

Суточная стоимость терапии ЛС, включёнными в ЖНВЛП

МНН	ТН	DDD (ЕД) [27]	Стоимость упаковки, руб. [21]	Предельная отпускная цена ЖНВЛП за 1 МЕ (руб.)	Суточная стоимость терапии с учётом НДС (10 %) (руб.)
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва СолоСтар®	40	3258,00*	3,62	159,30
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Инсулин гларгин	40	2677,56	1,78	78,32
Инсулин глулизин	Апидра СолоСтар®	40	1763,24	1,17	51,48
Инсулин детемир	Левемир ФлексПен	40	2263,68	1,51	66,44
Инсулин аспарт	Новорапид	40	1606,88	1,07	47,08
Инсулин деглудек	Тресиба ФлексТач	40	3762,43	2,51	110,44

Примечания: * — расчётная цена (объяснения в тексте); МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; DDD (defined daily dose) — средняя установленная суточная доза; ЖНВЛП — жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

в случае применения ЛП Соликва СолоСтар® (рис. 2). Параметр «стоимость/эффект» при выборе в качестве эффективности общей частоты гипогликемических событий был наилучшим при рассмотрении стратегии с применением Соликва СолоСтар® (табл. 5).

Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина было схоже во всех схемах сравнения.

При расчёте коэффициента ICER на основании частот гипогликемических событий, в том числе тяжёлых, установлено, что Соликва СолоСтар® экономически доминирует над всеми ЛП сравнения (табл. 5). Прирост числа тяжёлых гипогликемий наименьший, как и ожидалось при использовании комбинации инсулин деглудек + инсулин аспарт, а прирост общего числа гипогликемий был наименьшим для комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, хотя общая стоимость этой комбинации не отличалась от затрат на комбинацию инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт.

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения входных параметров. Результаты представлены на рис. 3. При многократном изменении стоимости терапии и эффективности схема инсулин деглудек+аспарт оставалась наиболее затратной при сравнении со остальными стратегиями. Терапия Соликва СолоСтар® была наименее затратна. При этом при рассмотрении значений показателей эффективности и стоимости «облака значений» накладываются друг на друга, отражая схожую эффективность рассматриваемых альтернатив в части, касающейся числа лет без осложнений. Таким образом, результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Фармакоэкономическая оценка лекарственного препарата Соликва СолоСтар® в сравнении с наиболее распространёнными вариантами базал-плюс и базис-болюс инсулинотерапии при СД2 проводится в отечественной практике впервые.

Основой клинко-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель сахарного диабета 2-го типа, которая описывает взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др. и частоты осложнений сахарного диабета. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам РКИ. К прямым медицинским затратам относили: затраты на мониторинг

пациента с СД2, затраты на инсулинотерапию, затраты на терапию гипогликемии и лечение и реабилитацию при поздних осложнениях диабета (нефропатия, ретинопатия, кардиоваскулярные осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Было показано, что суммарные прямые медицинские затраты на терапию Соликва в течение 5 лет составили 362 945 руб./пациент. Это меньше, чем аналогичные затраты (на инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин (375 633 руб.), инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (432 534 руб.), инсулин детемир 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (411 908 руб.), инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (426 898 руб.)). С учётом этих параметров, сделав допущение о неизменной дозировке всех комбинаций в течение горизонта времени 5 лет, можно предполагать, что новый вариант интенсификации терапии СД2 с помощью Соликва СолоСтар® не только эффективен и сопровождается меньшим числом гипогликемий в сравнении с интенсифицированной инсулинотерапией, но и экономически целесообразен.

Выводы

- 1) Фиксированная комбинация лисисенатида и инсулина гларгин (Соликва СолоСтар®) является экономически обоснованной стратегией контроля сахарного диабета 2-го типа в сравнении с различными режимами инсулинотерапии: базал-плюс и базис-болюс.
- 2) Применение лекарственного препарата Соликва СолоСтар® наравне с базал-плюс или базис-болюсными режимами инсулинотерапии сопровождается приростом эффективности и снижением общих прямых затрат на 7-13 % вследствие уменьшения числа тяжёлых гипогликемий.
- 3) Замена режимов интенсификации инсулинотерапии на лекарственный препарат Соликва СолоСтар® может быть осуществлена без потери / с улучшением эффективности без дополнительных затрат в рамках выделяемого бюджета.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансировании АО «Санофи Россия», однако это не оказало влияния на её результаты. Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия».

Участие авторов. Колбин А.С., Карпов О.И. — разработка концепции исследования; Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. — разработка модели, расчёты; Колбин А.С., Курылев А.А. — написание и редактирование статьи.

Таблица 5

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 5 лет)

Стратегия	Прямые затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, частота гипогликемий	Прирост числа гипогликемий	Эффект, частота тяжёлых гипогликемий	Прирост числа тяжёлых гипогликемий	ICER
Соликва СолоСтар®	73 956		0,66		0,02		
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	93 258	11 111	4,10	3,44	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	92 295	10 148	16,40	15,74	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин детемир + инсулин аспарт	87 598	5 451	9,50	8,84	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин деглудек 100 ЕД/мл+инсулин аспарт	79 396	5 440	11,60	10,94	0,47	0,45	Доминирует Соликва

Примечание: ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный показатель затраты-эффективность.

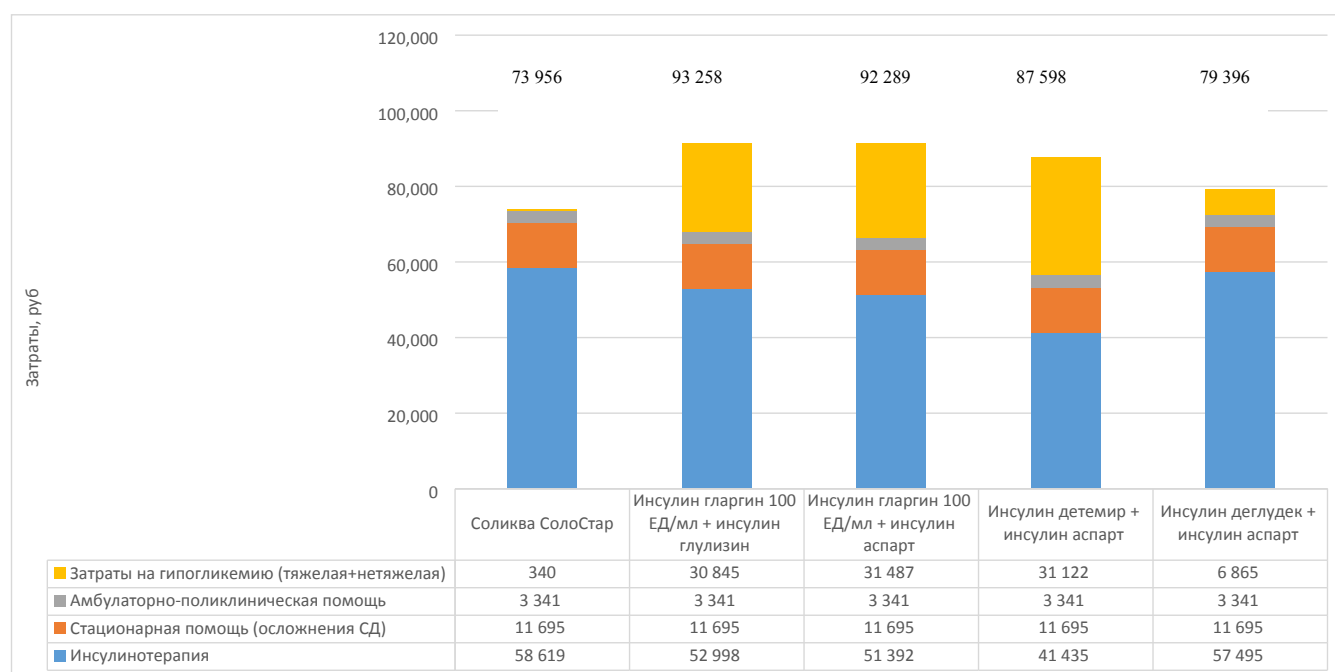


Рис. 1. Суммарные прямые затраты на лечение в расчёте на одного пациента за 1 год

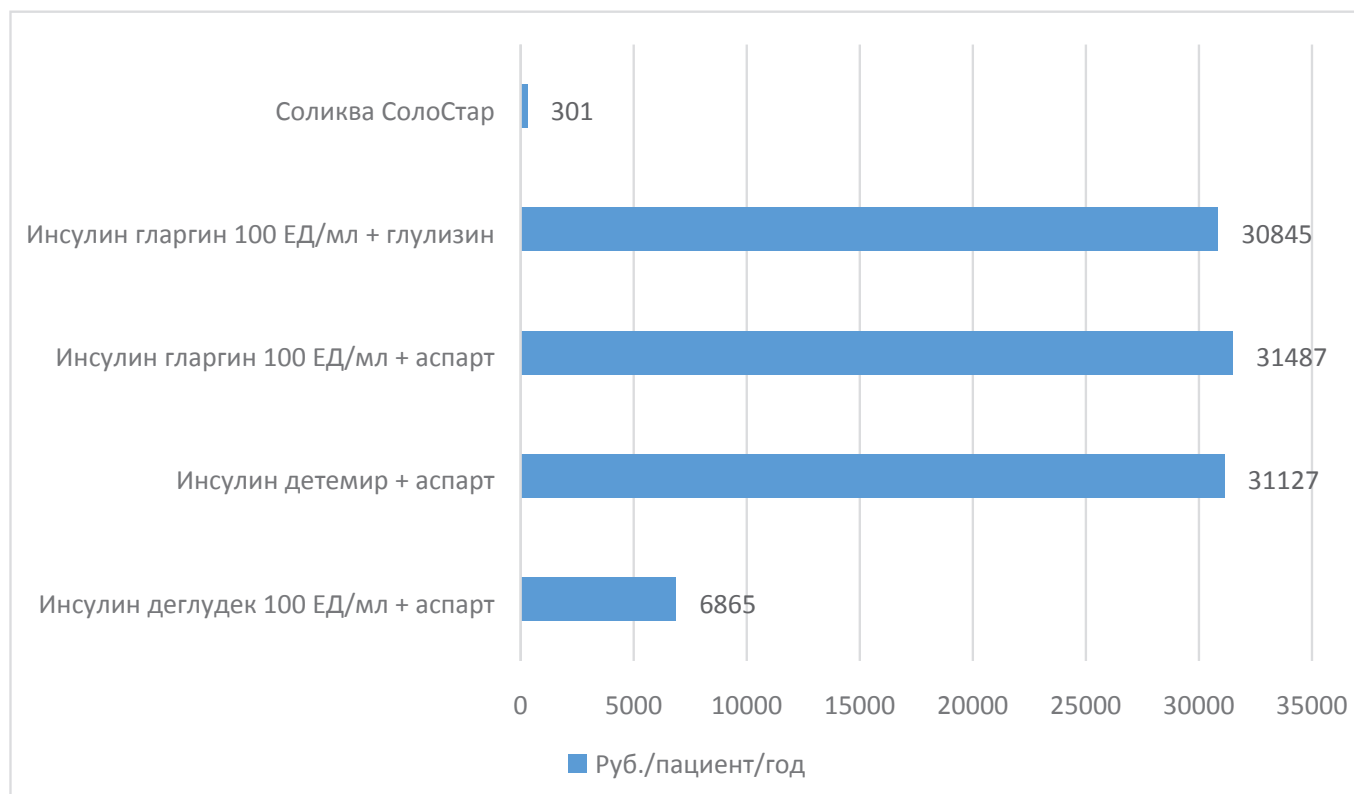


Рис. 2. Расчётная стоимость гипогликемий при применении различных стратегий

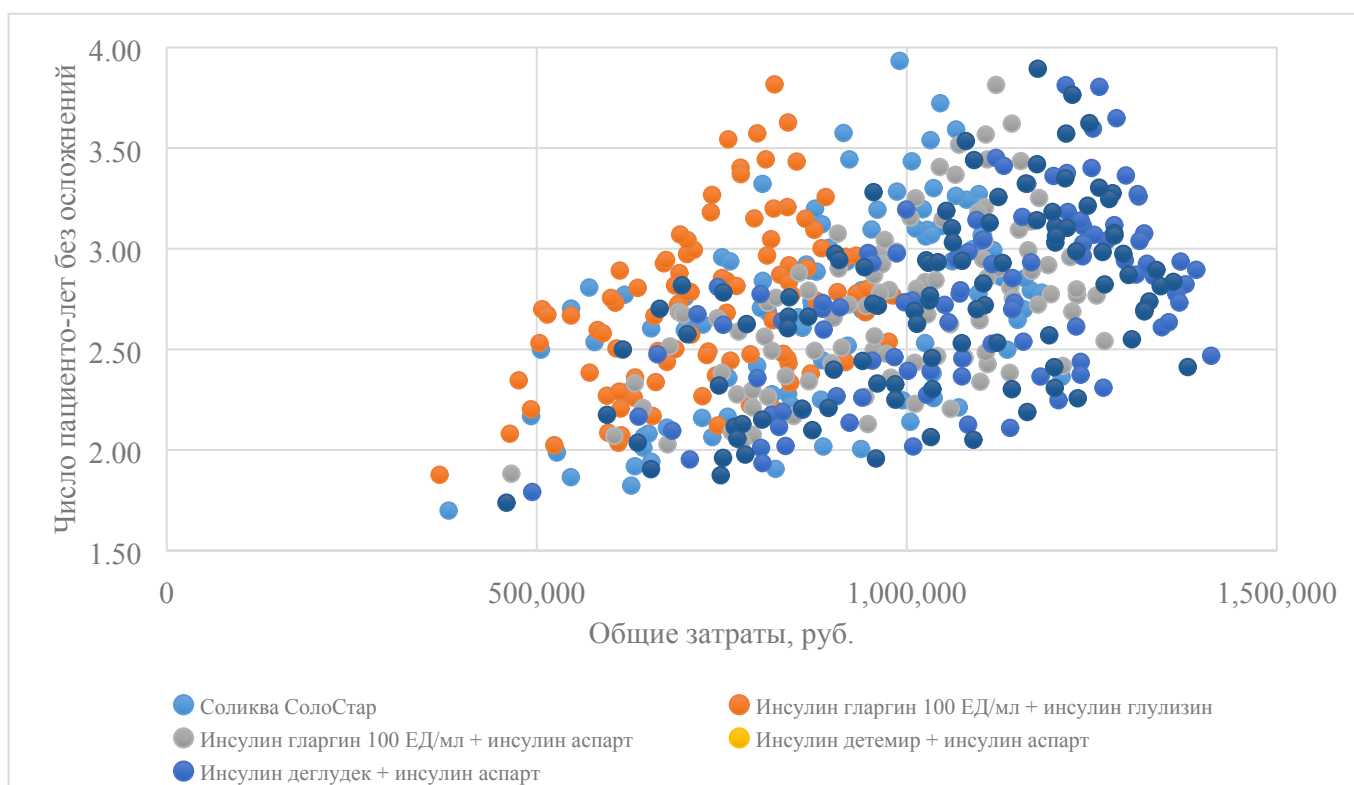


Рис. 3. Анализ чувствительности соотношения эффективности и затрат на инсулинотерапию для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (на 100 больных)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

д. м. н., профессор, руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия АО «Санofi Россия», Москва

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

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

Kurilev Aleksey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

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

Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

MD, DrSci, Professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Moscow

Литература / References

1. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.518-527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153
2. 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.2. — №5. — С.27-48. [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-T2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278
3. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э. и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т.14. — №5. — С.716-724. [Balanova YA, Kontsevaya AV, Imaeva AE, et al.

Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):716-724. (In Russ).] DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724

4. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2 типа. — М.: ВШЭ, 2018. — 38с. [Popovich LD, Potapchik EG, Svetlichnaya SV. Economic benefits evaluation due to effective programs of Diabetes Mellitus type 2 treatment realization. Moscow: High Economics School, 2018. (In Russ).]

5. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.4-11. [Belousov DYU, Karpov OI. Economic aspects of the second generation insulin analogs in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya practica*. 2019;1:4-11 (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10053

6. Jin SM, Kim JH, Min KW, et al. Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *J Diabetes*. 2016;8(3):405-413. DOI: 10.1111/1753-0407.12312

7. Eng C, Krammer CK, Zinman B, et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-2234. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0

8. Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16:861–868. DOI: 10.1111/dom.12290
9. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.4–13. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Health technology assesment of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensifi cation of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:4–13. (In Russ).] DOI:10.24411/2588-0519-2018-10047
10. 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.4–15. [Belousov DYU, Karpov OI. Estimate while transferring patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:4–15. (In Russ).]
11. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курылев А.А. и др. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза // *Фармакоэкономика*. — 2013. — Т.6. — 2. — С.24–31. [Kolbin AS, Hmel'nickij OK, Kurylev AA. The first experience of simulation modelling of diabetes mellitus type 2 outcomes prognosis with discrete analysis. Clinical-economic expertise. *Pharmacoeconomics*. 2013;6(2):24–31. (In Russ).]
12. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №3. — С.47–58. [Mosikian AA, Galankin TL, Zhao W, Kolbin AS. Decision modelling for the evaluation of diabetes outcomes. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. FARMACOECONOMIKA. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2017;10(3):47–58. (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058
13. Приказ Минздрава России №1581-н от 28.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при инсулин-независимом диабете». [Prikaz Minzdrava Rossii №1581-n ot 28.12.2012 «Ob utverzhenii standartar pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri insulinnezavisimom diabete». (In Russ).]
14. Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:542–548. DOI: 10.1002/dmrr.989
15. Омельяновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2015. — Т.22. — №4. — С.43–60. [Omelyanovsky VV, Shestakova MV, Avxentyeva MV, Ignatyeva VI. The economic aspects of Diabetes Mellitus in the National practice. *Medical technologies. Evolution and Choice*. 2015;22(4):43–60. (In Russ).]
16. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice — a case-based evaluation. *J. Med. Econ*. 2015;18(2):96–105. DOI: 10.3111/13696998.2014.975234
17. Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR, et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin apart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):274–280. DOI: 10.1111/dom.12609
18. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N655-ст // [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>. National standard of the Russian Federation. GOST R 57525-2017. Clinical and economic research. General requirements. Approved and put into effect by the Federal Agency for technical regulation and Metrology of July 6, 2017 N655-St // [Electronic resource] access Mode: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>
19. *Оценка медицинских технологий* / Ред. Ю.Б. Белоусов. — М.: Издательство ОКИ. 2013. [Health Technology Assessment / Ed. Yu.B. Belousov. Moscow, OKI. 2013. (In Russ).]
20. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of right decisions / Ed. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. — Moscow: Medicina; 2005. (In Russ).]
21. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 24.06.2019
22. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in Type 2 Diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1972–1980. DOI: 10.2337/dc16-1495
23. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121–129. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.05.004
24. Malek R, Ajilib F, Assaad-Khalilic SH, et al. Similar glucose control with basal—bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification. *Diabetes&Metabolism*. 2015;41:223–230. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.11.002
25. Генеральное тарифное соглашение ОМС, 2019 год [Электронный ресурс]: <http://www.spboms.ru> The order of the Government of Russia of 10.12.2018 N 1506 «About the Program of the state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2019 and for the planning period 2020 and 2021».
26. ATC/DDD Index 2015. — http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 06.05.2019).

Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов

Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3}, Мазуренко С.О.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}

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

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

³ — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Аннотация. В свете роста расходов на систему здравоохранения и внедрения передовых, но дорогостоящих технологий директивные органы ищут надёжные методы оценки их экономической эффективности. С этой целью проводится комплексная оценка медицинской технологии, включающая анализ данных о её сравнительной эффективности и безопасности, а также оценка экономических результатов её внедрения. Одной из наиболее важных особенностей клинико-экономических исследований антимикробных препаратов является способность возбудителей инфекций приобретать устойчивость к проводимой терапии, что принципиально меняет их эффективность, а следовательно, клиническую и экономическую целесообразность применения с течением времени. Учёт рисков развития резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономических исследованиях антимикробных препаратов является важным фактором, влияющим на целесообразность включения лекарственных средств в ограничительные списки. В то же время данный критерий остается малоиспользуемым.

Ключевые слова: антимикробные препараты; клинико-экономические исследования; критерии эффективности; бактериальная резистентность

Для цитирования:

Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.35—44. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.

Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs

Gomon YM^{1,2}, Kolbin AS^{1,3}, Mazurenko SO^{2,3}, Ivanov IG^{2,3}

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

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

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

Abstract. In light of rising costs in the health care system and the introduction of innovative but expensive technologies, decision makers are looking for reliable methods to assess their cost-effectiveness. To this end, a comprehensive assessment of medical technology is carried out, including the analysis of information on its comparative clinical efficacy and safety, as well as an assessment of the economic consequences of its implementation. One of the most important features of clinical and economic studies of antimicrobials is the ability of infectious agents to acquire resistance to therapy, which fundamentally changes their effectiveness, and, consequently, the clinical and economic feasibility of use over time. Taking into account the risks of resistance as a criterion of effectiveness in pharmacoeconomical studies of antimicrobial drugs is an important factor affecting the feasibility of inclusion of drugs in the restrictive lists. At the same time, this criterion remains underutilized.

Keywords: antimicrobial drug; clinic-economic study; criteria of effectiveness; bacterial resistance

For citations:

Gomon YM, Kolbin AS, Mazurenko SO, Ivanov IG. Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:35—44. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.

Введение

Относительная эффективность медицинской технологии — это «оценка той степени, в которой данная технология приносит больше пользы, чем вреда, по сравнению с одной или несколькими альтернативами для достижения клинически значимых результатов в рамках рутинной клинической практики»

[1, 2]. С этой целью проводят комплексную оценку медицинской технологии, включающую анализ информации о её сравнительной клинической эффективности и безопасности, оценку экономических последствий, а также дополнительных последствий её применения в целях принятия решений о включении в списки жизненно-важных лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные

документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи [3, 4]. При проведении клинко-экономического анализа используют следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение горизонта моделирования; определение затрат; определение критериев эффективности; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [4—9].

Выбор альтернатив

Экономическая эффективность медицинской технологии — это относительная категория, которую можно исследовать в сравнении с другой терапевтической альтернативой [10]. Выбор альтернативы может принципиально менять результаты экономической оценки новой технологии. В случае проведения клинко-экономического анализа нового лекарственного средства (ЛС), в качестве сравнения может быть выбран «золотой стандарт» терапии конкретной нозологии, существующий на время проведения исследования. Им может быть и терапия второй или третьей линии, если ЛС планируют к применению при неэффективности первой линии терапии. Возможно сравнение с плацебо или паллиативной терапией в случаях, когда отсутствуют эффективные методы лечения, или если новое ЛС может быть использовано только для пациентов, не отвечающих на существующие альтернативные технологии, а также если они противопоказаны или их применение не может быть продолжено из-за нежелательных явлений. В случае оценки диагностической процедуры новую диагностическую процедуру и последующее лечение сравнивают с уже существующими методиками. В экономической оценке скрининговых программ скрининг и последующее лечение сравнивают с практикой отсутствия скрининга, или если 2 метода скрининга конкурируют друг с другом, их сравнивают между собой. Для новых антимикробных пре-

паратов (АМП) альтернативой становятся средства, входящие в клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ [11].

Выбор методов клинко-экономического анализа

Можно выделить четыре типа экономической оценки в зависимости от данных, выбранных в качестве оценки прироста эффективности (табл. 1) [4—9].

В анализе минимизации затрат эффективность двух стратегий лечения/диагностики одинакова. Если терапевтическая эквивалентность медицинской технологии доказана, ЛС с самой низкой стоимостью является наиболее экономически эффективным вариантом. В анализе «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) сравнивают затраты и эффективность двух или более вариантов диагностики, профилактики или лечения. Изучение экономической эффективности в части как дополнительных затрат, так и дополнительных эффектов для новой медицинской технологии производят в сравнении с медицинской технологией сравнения, которая может быть как «золотым стандартом» при данной патологии, так и плацебо. Расчёт коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) осуществляют по формуле:

$$CER = Z / \Phi$$

где: Z — затраты;
 Φ — эффективность.

На рис. 1 показаны возможные результаты CEA.

При этом новая медицинская технология может быть дороже или дешевле технологии сравнения, более или менее эффективной. В случае, когда новая технология более эффективна при меньших затратах, этот вариант является доминирующим (рис. 1, нижний правый квадрант) и более привлекательным в сравнении с технологией сравнения по экономическим соображениям. Когда новая медицинская технология оказывается менее эффективной и более

Таблица 1

Варианты проведения экономической оценки медицинской технологии

Тип анализа	Единицы измерения прироста эффективности	Стоимость	Применение
Анализ минимизации затрат	Отсутствует (равная эффективность)	Стоимость в валюте страны, в которой планируется внедрение новой медицинской технологии	Сравнение технологий с равной эффективностью
Анализ «затраты-эффективность»	Естественные единицы (традиционно, конечные точки РКИ)		Сравнение медицинских технологий с неравным приростом эффективности
Анализ «затраты-полезность»	QALYs		Сравнение любых медицинских технологий

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; QALYs — quality-adjusted life years — годы жизни с поправкой на качество.

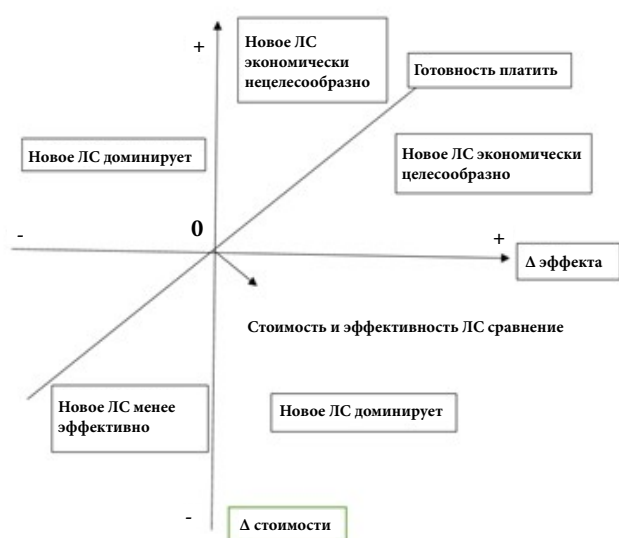


Рис. 1. Схема интерпретации результатов анализа «затраты-эффективность»

дорогой (рис. 1, верхний левый квадрант), альтернатива становится доминирующим вариантом. Когда и стоимость, и эффективность новой технологии выше в сравнении с альтернативой, можно рассчитать инкрементальный коэффициент «затраты-эффективности» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER).

$$ICER = (3 \text{ MT } 1 - 3 \text{ MT } 2) / (\text{Эф MT } 1 - \text{Эф MT } 2)$$

где: 3 — затраты;
Эф — эффективность;
MT — медицинская технология.

При этом внедрение такой технологии в систему здравоохранения зависит от готовности плательщика (государства) возмещать стоимость дополнительной эффективности, которая определяется порогом готовности общества платить (ПГП). ПГП отражает ту сумму (в национальных денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение определённого терапевтического эффекта или неких суррогатных точек для данной категории больных [12].

Анализ «затраты-полезность» — частный случай анализа «затраты-эффективность», в котором мерой эффективности являются единицы полезности. Коэффициент, который отражает результаты анализа, представляет собой отношение затрат на лечение к эффективности, выраженной в единицах полезности — сохранённые годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years, QALYs) и сохранённые дни жизни с поправкой на качество (quality-

adjusted life days, QALDs). Существуют различные способы измерения качества жизни, включая такие методы прямой оценки, как метод стандартных ставок, метод временного компромисса, визуальная аналоговая шкала, а также использование вопросников (например, EQ-5D) [13]. Расчёт коэффициента «затраты-полезность» (cost-utility ratio, CUR) осуществляли по формуле:

$$CUR = 3 / Ut$$

где: 3 — затраты;
Ut — полезность [14].

При этом доминантной окажется стратегия, которая при наименьших затратах будет иметь наивысшую полезность. Равнозначными окажутся стратегии с одинаковым коэффициентом полезности затрат (CUR). В ситуации, когда при больших затратах имеется и большая полезность, проводят расчёт инкрементального показателя (incremental cost-utility ratio, ICUR) [15]:

$$ICUR = (3 \text{ MT } 1 - 3 \text{ MT } 2) / (Ut \text{ MT } 1 - Ut \text{ MT } 2)$$

где: 3 — затраты;
Ut — полезность;
MT — медицинская технология.

Значения ICUR сравниваются со значением порога готовности платить, уровень которого отличается в разных системах здравоохранения: в США он составляет \$50 000—100 000, в Великобритании — £20 000—30 000 за 1 QALY [16]. В России в 2011 г. ПГП составил 1 062 510 руб. за 1 QALY [14].

Для АМП чаще проводят анализ «затраты-эффективность». Это связано с тем, что острые инфекционные заболевания имеют сравнительно короткую длительность и меньшее влияние на качество жизни в сравнении с хроническими заболеваниями. Несмотря на это, оценка качества жизни остаётся крайне важной задачей: небольшие различия в общих затратах или качественных днях жизни на пациента оказывают значимое влияние на бюджет системы здравоохранения в случаях высокой заболеваемости. При этом используют показатель QALDs (quality-adjusted days of life) — дни жизни с поправкой на качество, рассчитываемый как QALY (quality-adjusted life years, годы жизни, с поправкой на качество)/365 [17]. Так анализ «затраты-полезность» показал, что использование норфлоксацина при остром неосложнённом пиелонефрите у женщин в США позволит сохранить более 15 000 QALDs ежегодно в сравнении с использованием ко-тримоксазола, что сохранит порядка 40 млн долларов в год [17].

Определение критериев эффективности

Классификация методов получения сведений об эффективности

Существует несколько различных подходов к получению сведений об экономической эффективности медицинских технологий (табл. 2) [18].

Клинико-экономические исследования, проводимые параллельно с рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), носят дополнительный характер [19]. В рамках РКИ гораздо большее внимание уделяется мониторингу данных, касающихся эффективности и безопасности технологий, чем экономических последствий её внедрения; таким образом, качество сбора экономических данных может не всегда соответствовать существующим требованиям [20]. Данный подход имеет некоторые особенности [21]. В РКИ горизонт сбора данных ограничен временем проведения исследования, а популяция пациентов строго ограничена критериями включения, что затрудняет перенос экономических результатов на общую популяцию пациентов. Кроме того, в связи с жёстким расписанием процедур исследования сложно доказать эффективность ЛС в плане сокращения количества обращений за медицинской

помощью, потребности в дополнительных диагностических процедурах. Также необходимо отметить, что в РКИ вычисление статистической мощности исследования основано на достижении статистически значимых различий в показателях клинической эффективности. Зачастую для достижения значимых различий между медицинскими технологиями по экономическим показателям требуется больший размер выборки. Таким образом, зачастую в фармакоэкономических исследованиях, проведённых параллельно с РКИ, отсутствуют статистически значимые различия в показателях экономической эффективности.

Ещё одной методологической сложностью получения экономических данных в рамках РКИ является необходимость отмены исследуемого препарата (ИП) по завершении исследования или достижении критериев неэффективности (например, развитие сердечно-сосудистых событий на фоне применения ЛС для их профилактики). Соответственно, основные затраты, связанные с наступлением исходов, оказываются за рамками РКИ.

В натуралистических экономических исследованиях использование ресурсов здравоохранения оценивается в рамках рутинной практики, а экономические результаты представляют реальные затраты

Таблица 2

Методы получения сведений об эффективности медицинских технологий

	Преимущества	Недостатки
Экономическая оценка параллельно с РКИ	Рандомизация (внутренняя валидность); Низкая стоимость сбора экономических данных	Ограниченная популяция пациентов; Протокол-индуцированные затраты; Мониторинг экономических данных менее строг, чем мониторинг клинических переменных; Расчёт статистической мощности осуществляется исходя из вероятности достижения клинических конечных точек; После достижения клинической конечной точки происходит отмена ИП
Натуралистические фармакоэкономические исследования	Отсутствие отбора пациентов; Сбор данных в условиях рутинной практики (внешняя валидность); Реальное использование ресурсов здравоохранения и затраты, не зависящие от протокола исследования; Контроль за дополнительными расходами по документам, идентифицирующим личность (полису медицинского страхования); Большая популяция пациентов	Непредсказуемость отобранных данных; Сложное администрирование; Отсутствие данных мониторинга и смещение выборки; ограниченный временной горизонт; Экономические результаты доступны только после принятия решений по возмещению стоимости медицинской технологии
Экономическое моделирование, основанное на данных РКИ	Обобщаемые результаты РКИ скорректированы с учётом локальных стандартов оказания медицинской помощи	Результаты зависят от правильности допущений моделирования (например, структуры модели); Известная неопределённость входных параметров снижает ценность выводов

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ИП — исследуемый препарат.

в общей популяции пациентов [22]. Но реализация такого подхода имеет значительные сложности в связи с трудностями сбора данных. Осуществление натуралистических исследований упрощается при использовании в системе здравоохранения уникального идентификационного номера пациента (например, номер полиса ОМС), с помощью которого возможно учесть все случаи использования пациентом ресурсов системы здравоохранения.

Натуралистические клинко-экономические исследования носят не интервенционный характер, при этом сбор данных осуществляют путём наблюдения. В силу отсутствия рандомизации смещение результатов может значительно уменьшить силу доказательств. На результаты исследования также может повлиять социально-экономический статус пациентов: в этом случае пациенты могут пользоваться ресурсами системы здравоохранения за наличный расчёт, в том числе за рубежом, и это не может быть отслежено по идентификационному номеру пациента и не будет учтено при расчёте затрат. Таким образом, при расчёте затрат могут быть учтены только зарегистрированные и возмещаемые медицинские технологии. В то же время использование статистических методов, например, многомерного регрессионного анализа, может уменьшить влияние смещения выборки.

Экономическое моделирование наиболее часто используется для обоснования решений о возмещении расходов на новые медицинские технологии. При его проведении используется моделирование течения заболевания на фоне применения исследуемой технологии и её альтернатив, которое осуществляют с помощью построения дерева решений, марковского моделирования или моделирования дискретных событий. При этом синтезируют данные проведённых РКИ/мета-анализов РКИ, информацию эпидемиологического характера, а также другие ретроспективные источники данных для оценки потенциальных экономических выгод новой медицинской технологии. Экономическое моделирование позволяет прогнозировать результаты на более длительный временной горизонт, что позволяет оценить истинные затраты, связанные с внедрением новой технологии [23]. В экономических моделях оценивают влияние таких важных параметров, как, например, приверженность пациентов терапии, нагрузку на лиц, обеспечивающих уход, чего нельзя оценить в РКИ. Данные об экономической эффективности, полученные в результате экономического моделирования, могут быть представлены до принятия решения плательщиком о возмещении стоимости данной технологии и включения её в формулярные списки [24]. Оценка рентабельности новой технологии на основе экономического моделирования зависит от допущений, принятых при построении модели, включая её структуру, временной горизонт моделирования, правильность и полноту выбора клинически и эко-

номически значимых исходов [23]. Известная неопределённость в значениях входных параметров затрудняет интерпретацию результатов. Проведение анализа чувствительности позволяет понять влияние вклада отдельных параметров. На практике экономические модели не могут быть абсолютно точными. Поиск абсолютной точности увеличивает сложность, индуцирует затраты на сбор доказательств, увеличивает сроки проведения исследования, усложняет объединение результатов и создает потенциал в ошибке моделирования. Поэтому более сложные модели должны быть обоснованы стороной, принимающей решения о возмещении затрат.

Для АМП в качестве критериев эффективности при фармакоэкономическом моделировании используют как жёсткие конечные точки (частота выздоровления; смертность; число лет жизни с поправкой на качество; годы сохраненной жизни; риск развития резистентности; частота неэффективности профилактики; частота развития серьёзных нежелательных явлений (НЯ); микробиологический ответ — частота эрадикации возбудителя из стерильного биосубстрата), так и суррогатные (композитные) конечные точки (клинические и лабораторные показатели: динамика клинических симптомов; динамика лабораторных показателей; динамика рентгенологической картины; микробиологический ответ — частота эрадикации возбудителя из нестерильного биосубстрата, частотные показатели ответа на терапию: частота устойчивого вирусологического ответа (УВО); частота развития компенсированного, декомпенсированного цирроза, гепато-целлюлярной карциномы, трансплантации печени; частота и тяжесть нежелательных явлений) [26—28]. Анализ фармакоэкономических исследований АМП, поданных для включения в список жизненно-важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2014-2016 гг., показал, что доля жёстких конечных точек как показателей эффективности ЛС составляла только 58,8 % [29].

Проблема резистентности. В связи с тем, что за последние десятилетия имела место значимая эскалация проблемы резистентности, ранее проведённые ФЭ исследования не отражают существующую реальность. Ни в одном фармакоэкономическом исследовании АМП, поданных для включения в перечень ЖНВЛП в 2014-2016 гг., не оценивали динамику развития приобретённой резистентности — важного экономического исхода, напрямую влияющего на затраты системы здравоохранения [29]. В то же время приобретённая резистентность обуславливает не только высокий уровень заболеваемости и смертности, но и рост прямых и непрямых медицинских затрат в виду возникновения потребности в более дорогостоящих АМП резерва, увеличения длительности пребывания пациента в стационаре, в том числе в отделении реанимации, дополнительных затрат, связанных с повторными оперативными вмешательствами, и т. д. [30—32].

В настоящее время инфекции, вызванные полирезистентными штаммами, практически вдвое ухудшают прогноз пациентов в сравнении с инфекциями, вызванными высокочувствительными штаммами микроорганизмов [33, 34]. Проблема бактериальной резистентности имеет значение не только в плане снижения эффективности терапии инфекционных заболеваний, но и их профилактики: так, неэффективность профилактики инфекций в области оперативного вмешательства фторхинолонами при трансуретральной биопсии простаты приводит к росту случаев инфекционных осложнений после вмешательства [35, 36].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, указывающих на высокие риски неблагоприятных исходов у пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентной флорой, при оценке экономических последствий резистентности возникают значимые сложности. Существующие исследования по оценке экономического бремени устойчивости к АМП не учитывают динамику резистентности во времени.

В РФ имеются определённые сложности с доступностью официальной информации о заболеваемости и смертности от острых инфекционных заболеваний, в том числе в части возрастной структуры умерших, что затрудняет оценку экономических потерь государства ввиду смерти лиц трудоспособного возраста. Также отсутствует актуальная информация о региональных уровнях резистентности возбудителей инфекционных заболеваний. Ввиду этого крайне важным инструментом прогнозирования динамики резистентности может быть математическое моделирование, позволяющее с учётом постоянно меняющихся объёмов и структуры потребления АМП прогнозировать клиническую и экономическую эффективность использования изучаемых ЛС [37, 38]. Примером такой модели является авторегрессионная математическая модель скользящего среднего (AutoRegressive Integrated Moving Average model, ARIMA), построенная на зависимости резистентности от объёмов потребления АМП, рассчитанных через установленную суточную дозу (DDD — Defined Daily Doses). Данная математическая модель описывается формулой:

$$\widetilde{R}_{(t)} = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^p \sum_{l=0}^{l_1} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l_2} \phi_l \widetilde{R}_{(t-l)} + T(t) + kW(t)$$

где: R_t — значение резистентности в момент времени t ;

$X_{j(t-l)}^R$ — объём потребления j -того АМП с лагом l ;

$\widetilde{R}_{(t-l)}$ — значение резистентности с лагом l ;

β, ϕ — вещественные коэффициенты при авторегрессии и потреблении;

l_1, l_2 — максимальные длины лагов (единица лага — один временной интервал);

const — константа.

Формула состоит из 2 основных частей: потребления АМП, рассчитанного через DDD, и авторегрессионной части. Также в модель были включены бинарная переменная «season» и тренд. Тренд вводили в модель как логарифмическую или как степенную функцию от времени (степень от 1 до 2). Бинарную переменную вводили с помощью функции вида $k \cdot W(t)$, где $W(t)=0$ в весенне-летние месяцы, 1 в осенне-зимние, k — вещественная константа. Существенным ограничением регрессионного математического моделирования является невозможность прогнозирования резистентности к тем АМП, к которым ранее резистентности не наблюдали.

Горизонт моделирования. Важным вопросом при рассмотрении экономической эффективности нового вмешательства являются определение временного горизонта моделирования. Временной горизонт отражает период, в течение которого ожидаются основные различия между двумя медицинскими технологиями. Когда временной горизонт составляет более 1 года, рекомендовано проведение дисконтирования: введение поправочного коэффициента при расчёте затрат с учётом влияния временного фактора. Затраты, которые предстоит понести в будущем, менее значимы, чем понесённые сегодня, и, напротив, выгода, приобретенная сегодня, более ценна, чем предстоящая в будущем [3]. Рекомендуемые ставки дисконтирования варьируют в зависимости от страны, например, в Великобритании ставки дисконтирования затрат и эффектов составляют 3,5 %, в Нидерландах ставка дисконтирования для расходов составляет 4 %, а для эффектов — только 1,5 % [39]. В РФ рекомендуемый уровень дисконтирования без учёта инфляции составляет 5 % [3].

Выбор адекватного горизонта моделирования важен и для определения экономической эффективности режимов антимикробной терапии. Важно учитывать, что у ряда пациентов острые инфекционные заболевания могут привести к декомпенсации хронической коморбидной патологии. Так, на примере внегоспитальной пневмонии *Lindenauer P.K. и соавт.* было показано, что в качестве жестких конечных точек необходимо учитывать не только внутригоспитальную, но и 30-дневную смертность, а также случаи 30-дневной регоспитализации, связанной с

декомпенсацией сочетанной патологии, уровень которых может достигать 11,1 и 17,4 % соответственно, что имеет значимые экономические последствия, которые могут быть не учтены в случае ограничения горизонта моделирования только сроками заболевания [40, 41]. Для ФЭ исследований, касающихся эффективности и экономической целесообразности схем профилактики инфекций области оперативного вмешательства (ИОХВ), необходимо помнить, что возникновение ИОХВ не ограничивается только сроками нахождения пациентов в стационаре, более того, временным критерием глубокой ИОХВ, а также ИОХВ органа/полости согласно Российским национальным рекомендациям является её возникновение в течение 30 дней после операции при отсутствии имплантата или в течение одного года при наличии имплантата в месте операции [42].

Определение затрат. Расчёт затрат осуществляются в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. № 185-од. по расчёту затрат при проведении клинко-экономических исследований лекарственных препаратов [43]. При проведении клинко-экономических исследований учитываются прямые (прямые медицинские и прямые немедицинские) и косвенные (косвенные) затраты. Перечень затрат, учитываемых при проведении клинко-экономических исследований, определяется интересами целевой аудитории — будущего потребителя результатов (пациент, система здравоохранения, государство).

К прямым медицинским затратам относятся затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи. Так, прямыми медицинскими являются затраты на лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, расходные материалы; имплантируемые человеку приборы и приспособления, кровь и её компоненты; медицинские услуги — диагностические, лечебные, реабилитационные, реанимационные и профилактические, в том числе лабораторные и инструментальные методы исследования; содержание пациента в лечебном учреждении (питание, административные и коммунальные расходы). К прямым немедицинским относятся затраты, обусловленные заболеванием, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи. Например, это затраты на выплату пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ); выплату пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации) в исходе заболевания; социальную поддержку инвалидов (ежемесячные денежные выплаты, иные выплаты, предусмотренные действующим законодательством, компенсационные выплаты родственникам по уходу за нетрудоспособными гражданами), немедицинские услуги, оказываемые пациентам (услуги социальных служб и др.). К косвенным (косвенным) затратам относятся стоимость ресурсов, которые могли быть, но не были созданы

в связи с болезнью (потерей здоровья) — экономический ущерб (экономические потери). Экономический ущерб в результате потерь здоровья образуется за счёт преждевременной смертности экономически активного населения; заболеваемости с временной утратой трудоспособности; инвалидности.

Основным методом учёта не прямых (косвенных) затрат в клинко-экономических исследованиях является оценка экономического ущерба через недопроизводство валового внутреннего продукта (ВВП). Для расчёта потерь ВВП вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности следует руководствоваться утвержденной методологией расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [44].

Проведение анализа основного и альтернативного сценариев. Стоимость болезни оценивается для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия оказывается более эффективной, то она становится «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива оказывается и более эффективной, то проводится инкрементальный анализ.

Анализ чувствительности. Анализ направлен на определение того, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров (колебаниях цен на лекарственные препараты, изменении показателей эффективности, частоты побочных эффектов и т. п.) [4—9]. При выполнении данного анализа изменяют параметры по одному от 75 до 125 % их ценности и от полученного результата вычисляют рентабельность [6]. Для получения значений параметров из каждого распределения используют генератор случайных чисел, полученные значения пропускают через модель и таким образом получают результаты оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые использовались для получения коэффициентов эффективности затрат.

Обсуждение

При анализе фармакоэкономических исследований АМП, поданных для включения в ограничительные списки в 2014-2016 гг., доля жёстких конечных точек как критериев эффективности составила только 40,4 % [29]. Для антибактериальных лекарственных средств их доля составила 58,83 %. Наименьшие показатели были получены для противовирусных лекарственных средств (26 %). В соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» при проведении количественной оценки эффективности ЛС в рам-

ках клинических исследований у АМП, эффективных в отношении жёстких конечных точек, нет никаких преимуществ перед ЛС, чья эффективность доказана только в отношении суррогатных конечных точек [45]. Что касается проблемы резистентности, то только в одном исследовании противовирусного средства учитывали риск развития резистентных штаммов на фоне терапии, несмотря на то, что резистентность, без сомнения, является значимой социально-экономической проблемой, меняющей эффективность и целесообразность использования режимов терапии с течением времени. Так, согласно проекту клинических рекомендаций «Внегоспитальная пневмония», 2018 г. (МАКМАХ), из рекомендаций по лечению нетяжёлой внегоспитальной пневмонии у госпитализированных пациентов предложено исключить макролиды ввиду высоких рисков селекции антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [46].

Рост резистентности возбудителей бактериальных инфекций является непосредственной угрозой благополучию пациентов как в плане лечения инфекционных заболеваний, так и в плане их профилактики. Более того, резистентность является фактором, снижающим эффективность и ограничивающим возможность применения других высокотехнологичных вмешательств (трансплантация костного мозга, органная трансплантация и т. д.), что демонстрирует более широкую социальную значимость АМП [47–50]. В настоящее время все усилия по ограничению роста резистентности направлены на мероприятия организационного характера (внедрение систем инфекционного контроля, ограничение потребления АМП и т. д.), а также разработку новых АМП, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей [18]. Преодоление сложившейся ситуации, характеризующейся практически полным отсутствием новых АМП на рынке, возможно с помощью внедрения новых экономических моделей, в том числе со-финансирования создания новых АМП в рамках государственно-частных партнерств [51].

Предоставление доступа к современным, дорогостоящим медицинским технологиям обуславливает сложности с распределением ресурсов в системе здравоохранения, связанные прежде всего с различиями во взглядах производителей, плательщиков и пользователей новых медицинских технологий. Плательщики медицинских услуг считают, что вы-

годы от использования новых технологий должны оправдывать затраты. Производители считают, что они должны получать адекватную оплату за инновационные технологии, в том числе для инвестирования в дальнейшие исследования. Наконец, пациенты и врачи, как пользователи медицинских технологий, воспринимают ценность технологий здравоохранения с точки зрения преимуществ, которые они предоставляют человеку, независимо от того, какие издержки ложатся на общество [52]. Для обеспечения устойчивого доступа к медицинскому обслуживанию в будущем необходимы подходы, позволяющие согласовать интересы всех сторон.

Оценка технологий здравоохранения в области антимикробных препаратов имеет жизненно важное значение. Фарминдустрия, лечащие врачи, пациенты, Министерства здравоохранения, Правительства, должны иметь чёткое представление о стоимости и преимуществах терапии и о возможных альтернативах. Оценка технологий здравоохранения может помочь лицам, принимающим решения, в использовании информации, касающейся эффективности и действенности вмешательства, что может обеспечить большую рентабельность системы здравоохранения.

Выводы и рекомендации

Учёт рисков развития резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономических исследованиях АМП является важным фактором, влияющим на целесообразность их включения в ограничительные списки. В то же время данный критерий остаётся малоиспользуемым как в российских, так и в зарубежных фармакоэкономических исследованиях. Возможности математического моделирования динамики резистентности позволяют восполнить дефицит эпидемиологических данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Гомон Ю.М., Колбин А.С. — анализ литературных данных, написание текста; Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Мазуренко Сергей Олегович

ORCID ID: 0000-0002-1915-2237

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Иванов Игорь Григорьевич

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

Gomon Yulia

Corresponding author

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

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

Mazurenko Sergey

ORCID ID: 0000-0002-1915-2237

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Disease, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Ivanov Igor

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

Литература / References

1. Makady A, Ham R, Boer A, et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value in Health*. 2017;20:520-532. DOI: 10.1016/j.jval.2016.12.003.
2. European Commission. Directive 2001/20/ec of the European Parliament and of the Council. 2015. URL: http://ec.europa.eu/health/les/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.
3. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено Приказом ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России от 23.12.2016 №145-од. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> [Metodicheskie rekomendacii po sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoy ocenke lekarstvennogo preparata. Utverzhdeno prikazom FGBU CEEKMP ot 23.12.2016. #145-od. (In Russ).]
4. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка и выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). / под общ. редакцией П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед; 2004. [Avksent'eva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. *Kliniko-ekonomicheskoy analiz (ocenka i vibor medicinskih tehnologiy i upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshchi)*. Pod redakciey P.A. Vorob'eva. Moscow: N'udiamed; 2004. (In Russ).]
5. ГОСТ Р 56044. — 2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Издание официальное. М.: Стандартинформ; 2014. [GOST P 56044. 2014. *Ocenka medicinskih tehnologiy. Obschie polozheniya*. Izdaniye oficial'noe. Moscow: Standartinform; 2014. (In Russ).]
6. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ; 2013. [Osnovniye ponyatiya v ocenke medicinskih tehnologiy: metodicheskoye posobie. Pod redakciey Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moscow: OKI; 2013. (In Russ).]
7. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей; 2000. [Belousov YuB. *Planirovaniye i provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennih sredstv*. Moscow: OKI; 2000. (In Russ).]
8. Gold MR. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
9. Walley T, Haycox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences; 2004.
10. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. (1997). Basic types of economic evaluation. In: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (eds). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press: New York, pp. 6-26.
11. Клинические рекомендации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/> [Klinicheskie rekomendacii URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/> (In Russ).]
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога обществу платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика*. — 2011. — Т.4. — №1. — С.7-12. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguen T. *Opredeleniye poroga gotovnosti obschestva platit v Rossii, Evropeiskih stranah i stranah SNG*. *Pharmacoeconomica*. 2011;4 (1):7-12. (In Russ).]
13. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5:1-30.
14. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. — 2012. — Т.5. — №2. — С.9-12. [Yagudina RI, Sorokovikov IV. *Metodologiya provedeniya analiza "zatrati-poleznost"* pri provedenii farmacoekonomicheskikh issledovaniy. *Pharmacoeconomica*. 2012;5(2):9-12. (In Russ).]
15. Angevine PD, Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. *Spine*. 2014;39(22 Suppl 1):S9-15. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000576.
16. Shirowa T, Sung YK, Fukuda T, et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010;19:422-437. DOI: 10.1002/hec.1481.
17. Yen ZS, Davis MA, Chen SC, et al. A cost-effectiveness analysis of treatment strategies for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):309-14.

18. Bodrogi J, Kal Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159:1367-1373. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00550.x.
19. O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value Health*. 2005;8:67-79.
20. Hlatky MA, Owens DK, Sanders GD. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clin Trials*. 2006;3:543-551.
21. Ramsey S, Willke R, Briggs A, et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005;8:521-533.
22. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007;10:326-335.
23. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6:9-17.
24. Sculpher MF, Drummond MJ. Analysis sans frontières: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1087-1099.
25. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №2. — С.3-11. [Gomon YuM, Kolbin AS, Sidorenko SV. Kliniko-ekonomicheskaya ocenka effektivnosti I bezopasnosti suschestvuyushey praktiki provedeniya perioperacionnoy profilaktiki na osnove farmacoepidemiologicheskogo issledovaniya v mnogoprofilnikh stacionarak Sankt-Peterburga. *Farmacoeconomika. Sovremennaya farmacoekonomika I farmacoepidemiologiya*. 2017;10(2):3-11. (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011
26. Nimmo WS, Tucker GT. Clinical Measurement in Drug Evaluation. 1995: Wiley & Sons Ltd. 344.
27. High level pharmaceutical forum 2005-2008. Conclusions and recommendations. <http://bookshop.europa.eu/en/high-level-pharmaceutical-forum-2005-2008-pbND3008692/>
28. Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health*. 2012;15(6):954-60. DOI: 10.1016/j.jval.2012.04.010.
29. Гомон Ю.М., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014 — 2016 годах // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т.19. — №3. — С.260-264. [Gomon YuM, Kolbin AS. Analis kriteriev effektivnosti pri provedenii farmacoekonomicheskikh issledovaniy antimikrobykh lekarstvennykh sredstv. Dannie ogranichitelnykh spiskov RF v 2014 — 2016 gg. *Klinicheskaya microbiologiya I antimicrobnaya terapiya*. 2017;19(3):260-264. (In Russ).]
30. Schwaber M, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913-920.
31. Macgowan A, BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008;62(Suppl. 2):ii105-114.
32. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antibacterial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437.
33. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437.
34. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:751-763.
35. Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, et al. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant Escherichia coli. *Clin Infect Dis*. 2013;57:267-274. DOI: 10.1093/cid/cit193.
36. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63:521-527.
37. Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В., и др. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков // *Клин микробиол антимикроб химиотер.* — 2016. — Т.18. — №3. — С.200-211. [Arep'eva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV. Matematicheskaya model prognozirovaniya razvitiya bacterialnoy rezistentnosti, posytoennaya na osnove zavisimosti mezhdu urovnem rezistentnosti I ob'emom potrebleniya antibiotikov. *Klinicheskaya farmacologiya I antimicrobnaya himioterapiya*. 2016;18(3):200-211. (In Russ).]
38. Arepyeva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:148-156.
39. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36):1-158.
40. Lindenauer PK, et al. The performance of US hospitals as reflected in risk-standardized 30-day mortality and readmission rates for medicare beneficiaries with pneumonia. *J Hosp Med*. 2010;5(6):E12-8. DOI: 10.1002/jhm.822.
41. Lindenauer PK, et al. Development, validation, and results of a measure of 30-day readmission following hospitalization for pneumonia. *J Hosp Med*. 2011;6(3):142-50.
42. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации — М.: 2014. [Principi organizatii perioperacionnoi antibioticoprofilaktiki v uchrezhdeniyah zdravoohraneniya. Federal'niye klinicheskie rekomendacii. Moscow: 2014. (In Russ).]
43. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 185-од. М.: 2017. [Metodicheskije rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. Utverzhdeni prikazom FGBU CEEKMP 29.12.2017 #185-od. Moscow: 2017. (In Russ).]
44. Приказ Минэкономразвития России N 192, Минздравсоцразвития России N 323н, Минфина России N 45н, Росстата N 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 N 23983). [Prikaz Minkomekonomrazvitiya Rossii #192 "Ob utverzhdenii metodologii rascheta ekonomicheskikh poter ot smertnosti, zabolevaemosti i invalidizacii naseleniya. Zaregistririvan 28.04.2012 # 23983. (In Russ).]
45. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Postanovlenie Pravitelstva RF ot 28.08.2014 #871 "Ob utverzhdenii pravil formirovaniya perechey lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya I minimalnogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimih dlya okazaniya medicinskoj pomoschi. (In Russ).]
46. Проект клинических рекомендаций «Внегоспитальная пневмония». МАКМАХ. 2018. [Proekt klinicheskikh rekomendacij «Vnegospital'naya pnevmoniya». MAKMAH. 2018. (In Russ).] URL: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2018/vp2018-project.pdf>
47. Girmenia C, Rossolini GM, Picocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:282-288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231
48. McCann S, Byrne JL, Rovira M, et al. Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:519-529.
49. Bodro M, Sabe N, Tubau F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:843-849. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a049fd
50. Sganga G, Spanu T, Bianco G, et al. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc*. 2012;44:1973-1976. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.06.055
51. Torbica A, Tarricone R, Drummond M. Does the approach to economic evaluation in health care depend on culture, values, and institutional context? *Eur J Health Econ*. 2017. DOI: 10.1007/s10198-017-0943-1. DOI: 10.1007/s10198-017-0943-1
52. Drummond M, Tarricone R, Torbica A. Assessing the Added Value of Health Technologies: Reconciling Different Perspectives. *Value in Health*. 2013;16:7-13. DOI: 10.1016/j.jval.2012.10.007

Обзор математических моделей рака молочной железы

Юркова Ю.П.¹, Курылёв А.А.², Колбин А.С.^{2,3}

¹ — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова», Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Аннотация. *Актуальность.* Рак молочной железы (РМЖ) является сегодня в РФ лидирующей онкологической патологией. Использование новых методов лечения сопряжено со значительными затратами системы здравоохранения. Эпидемиологическое прогнозирование и планирование затрат на лечение РМЖ невозможно без построения его математической модели. *Цель.* Провести обзор литературы, посвящённой математическому моделированию РМЖ. *Материалы и методы.* Был проведён систематический обзор литературы путём поиска публикаций в базах данных (PubMed). Из 547 первично отобранных публикаций 20 были включены в конечный анализ. Не включённые публикации можно разделить на следующие группы: клиничко-экономические модели эффекта отдельных лекарств, модели эффективности скрининга, модели клеточного роста опухоли, модели оценки медицинских изображений (УЗИ, МРТ). *Результаты.* Эпидемиологическая модель РМЖ должна быть основана на данных регистров пациентов, при среднем времени наблюдения не менее 5 лет, построена с использованием метода Маркова, быть неомогенной. В модели необходимо выделить максимальное количество состояний, в том числе учитывать гистологический тип опухоли и стадию заболевания. *Выводы.* В РФ на сегодня не существует математической эпидемиологической модели РМЖ.

Ключевые слова: математическое моделирование; рак молочной железы; систематический обзор

Для цитирования:

Юркова Ю.П., Курылёв А.А., Колбин А.С. Обзор математических моделей рака молочной железы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.45—54. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10072.

Overview of mathematical models of breast cancer

Yurkova YuP¹, Kurylev AA², Kolbin AS^{2,3}

¹ — FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

² — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

³ — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

Abstract. *Rationale.* Breast cancer (BC) today is the leading oncologic pathology in Russia. The use of new treatments is associated with high healthcare costs. The epidemiological forecast and cost planning are not possible without the building of the mathematical model of BC. *Aim.* The perform a literature review of BC models. *Materials and methods.* The systematic literature review was performed by searching databases (PubMed). From 547 initially got publications 20 were included in the analysis. Not included publications could be divided into groups: pharmaco-economic model of particular drug, BC screening models, model of tumor growth, models of BC imaging (US, MRI). *Results.* BC epidemiologic mathematical model should be based on the patient data from national register, the time horizon should be not less than 5 years, it should be based on Markov modelling and be non-homogenous. The model has to differentiate several tumor types and disease stage. *Conclusion.* Today in Russia there is no epidemiologic mathematical model of BC.

Keywords: mathematical modelling; breast cancer; systematic review

For citations:

Yurkova YuP, Kurylev AA, Kolbin AS. Overview of mathematical models of breast cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:45—54. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10072.

Актуальность

Несмотря на значительный прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ), появления большого числа новых эффективных химиопрепаратов, различных схем лечения, вариантов лучевого воздействия на опухоль, данное заболевание остаётся на первом месте среди других онкологических заболеваний у женщин в мире [1, 2].

В 2017 году в России было взято на учёт пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ 64 782 (70 293 зарегистрировано (без учёта посмертных), выявленных за 2017 год), из них выявлены активно 43,5 %. Общее число всех состоящих на учёте с данным диагнозом на конец 2017 года в России составило 669 636, что составляет 18,4 % всех состоящих на учёте пациентов по онкологическим заболеваниям на конец 2017 года. Летальность от РМЖ в 2017 г.

составила 3,2 %, РМЖ занимает 18-е место в России по летальности от злокачественных заболеваний [3].

В то же время сегодня для лечения РМЖ предлагаются новые лекарственные средства — таргетная терапия, пациентки с РМЖ получают высокотехнологичную медицинскую помощь. Все эти меры приводят к снижению летальности, но вместе с тем связаны с ростом затрат системы здравоохранения [4].

Возможность прогнозировать во времени летальность, долю пациентов с различной стадией заболевания, затраты на его лечение позволила бы более точно планировать расходы системы здравоохранения на лечение РМЖ. Однако такое прогнозирование абсолютно невозможно без построения математических эпидемиологических моделей.

Наиболее часто при моделировании течения онкологического процесса применяется моделирование с использованием цикла Маркова [5]. Этот способ характеризуется разделением любого процесса на конечное количество состояний, описание этих состояний и последующий расчёт вероятности перехода из одного состояния в другое. Моделирование с использованием цикла Маркова, в отличие от дерева принятия решений, лучше подходит для описания рецидивирующих заболеваний, к которым относится РМЖ [4].

Целью настоящего обзора был поиск и анализ уже разработанных моделей РМЖ.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. Методом настоящего исследования был систематический поиск и последующий обзор публикаций, посвящённых подходам к моделированию рака молочной железы.

Поиск осуществляли по базам данных электронных ресурсов. Поисковый запрос был сформулирован для базы данных MEDLINE (PubMed), в которой осуществляли поиск публикаций, вышедших за последние 29 лет (с 1991 по 2019 гг.). Такой же запрос использовали для поиска в других базах данных: Web of Science и Scopus.

Стратегия поиска и поисковый запрос

Поиск релевантных публикаций осуществляли с использованием следующего поискового запроса: *breast AND cancer AND markov AND model*.

Были разработаны и применялись следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения:

Публикации, описывающие модели рака молочной железы:

- нозология рака молочной железы;

- наличие Марковской модели;
- построение модели на реальных эпидемиологических данных.

Критерии исключения:

- статьи посвящённые только методологии моделирования;
- использующие данные симуляционных когорт;
- модели скрининга рака молочной железы;
- клинико-экономические и фармакоэкономические исследования;
- статьи с моделированием роста опухоли молочной железы и анализом диагностических рентгенограмм и маммограмм, МР-томограмм.

Отбор и анализ публикаций

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и исключения. Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным выше:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

По сформированному запросу было отобрано 547 статей, все они были изучены в соответствии со схемой оценки (рис. 1, 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 1 и 2, для полнотекстового прочтения были отобраны 40 публикаций, которые были разделены на две группы:

- приняты для анализа и работы по построению эпидемиологической модели рака молочной железы;
- исключены из анализа.

По результатам проведённого отбора автором были отклонены 22 публикации, т. к. в них описывалась модель клеточного роста, или модель метастазирования, или отсутствовала сама модель (описана только методология построения модели или сравнение различных вариантов моделей), т. е. публикации соответствовали описанному ранее критерию исключения. В итоге, для дальнейшего анализа было выбрано 18 статей с периодом публикаций с 1999 по 2018 гг., описанные в которых модели РМЖ были детально проанализированы (табл. 1.).

Результаты

Как видно из данных, представленных в табл. 1, отобранные публикации были оценены по ряду критериев: объём выборки и характеристика популяции, количество состояний в модели, источник данных о вероятностях переходов в модели Маркова.

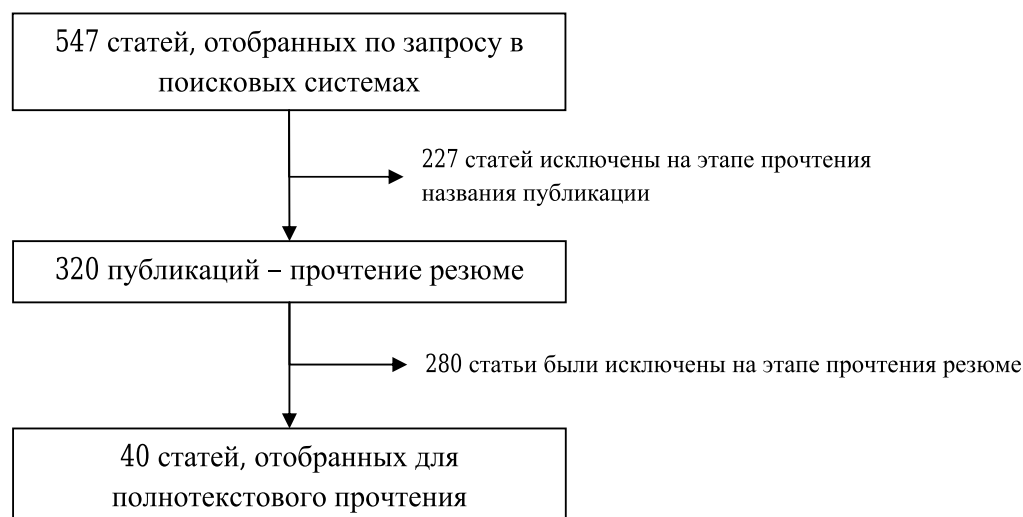


Рис. 1. Схематическое представление процесса отбора публикаций

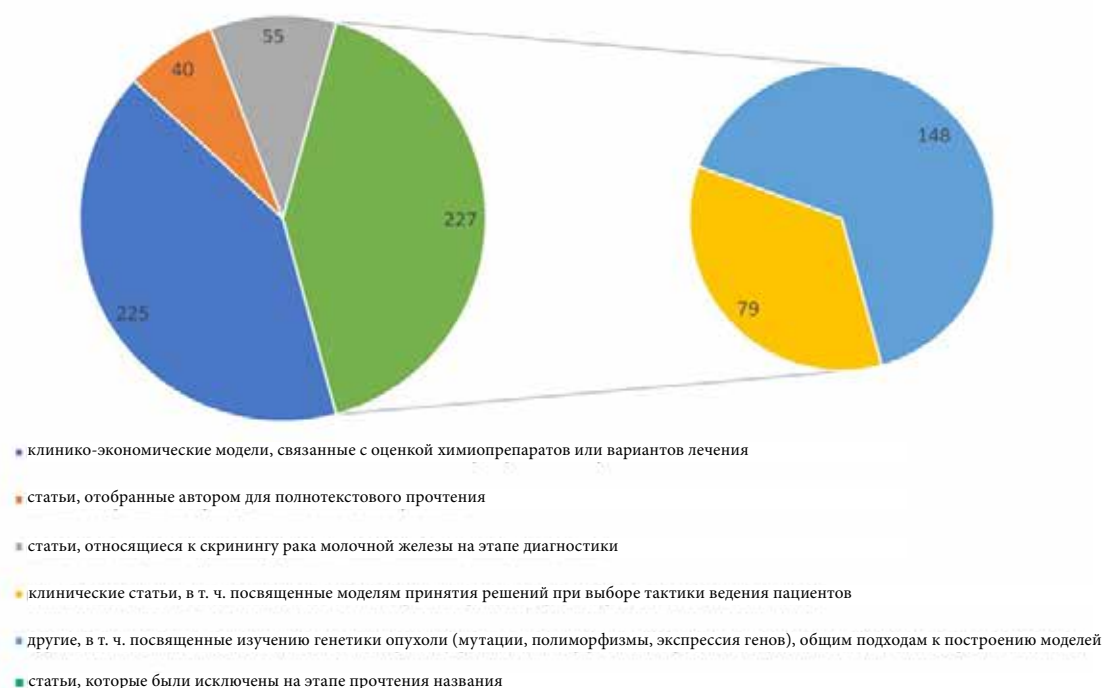


Рис. 2. Диаграмма распределения публикаций

Объём выборки для построения модели в 7 из 18 статей не указывался, в тех публикациях, в которых авторы исследований указывали объём выборки, число включённых пациентов было в пределах от 1 до 10 000 пациентов. В исследовании *Taghipour S, et al.* [21] в выборку были включены 89 759 пациентов из Canadian National Breast Screening Studies, однако это исследование является моделью скрининга РМЖ. В 5 из 18 отобранных исследований приводятся модели скрининга РМЖ, т. е. они посвящены моделированию от момента начала скринингового исследования (маммография или УЗИ) до момента постановки ди-

агноза, и, таким образом, эти модели не описывают непосредственно РМЖ.

В 7 исследованиях авторами не указывались характеристики популяции пациентов, в 3 использовались базы данных: Surveillance Epidemiology and End Results Program (США) и Taiwanese multicenter cancer screening (TAMAC), база данных маммографических исследований. В других работах модели были построены на выборках пациентов с рецидивом рака молочной железы, отдалёнными метастазами или, наоборот, полностью исключались пациентки с раком *in situ* и отдалёнными метастазами или с опре-

Таблица 1

Характеристики исследований, включённых в анализ

№ п/п	Автор	Объём выборки, использованной для построения модели	Характеристики популяции, использованной для построения модели	Источник информации о частотах переходов в модели Маркова	Количество состояний в модели	Какие состояния в модели учтены	Гомогенная/негомогенная	Примечания
1	Abdollahian M [6]	Не указывается	Популяция носителей BRCA1/2	Разные источники, не основанные на эпидемиологических данных	6	• Здоров • Локальная опухоль • Метастатическая опухоль • Смерть от других причин • Профилактическая мастэктомия • Скрининг не проводился	гомогенная	-
2	Beauchemin C [7]	Не указывается	Не определена	Рандомизированные клинические исследования	3	• Нет прогрессирования • Прогрессирование • Смерть	неизвестно	-
3	Büyükdangaci-Alogan G [8]	Не приводится	Не приводится	На основании консенсуса врачей-онкологов	7	• Здоров • Получает гормональную терапию • Получает химиотерапию • Локальный рецидив • Пролечен после локального рецидива • Метастазы • Смерть	Не указывается	-
4	Carter KJ [9]	1 пациент	Пациентка 74 лет с микроинвазивной протоковой карциномой	Рандомизированные клинические исследования, отсутствуют эпидемиологические данные	5	• Здоров • Осложнения • Локальный рецидив • Метастазы • Смерть	гомогенная	-
5	Growthier MJ [10]	2 982 пациента, выборка использовалась для иллюстрации работы модели	2 982 пациента с РМЖ, из которых у 1 518 произошёл рецидив, из которых 1 075 умерли. Включено ещё 195 смертей у пациентов, у которых рецидива не наблюдалось. В качестве ковариаты рассматривался размер первичной опухоли	Использовались данные выборки пациентов	3	• Состояние после проведения хирургического лечения РМЖ • Рецидив • Смерть	Не указывается	-

6	Eulenburg C [11]	3 813 пациентов с впервые установленным диагнозом РМЖ	Не включались пациенты с РМЖ <i>in situ</i> и отдалёнными метастазами на момент установления диагноза, среднее время наблюдения пациентов 6,2 года	Использовались данные выборки пациентов	6	• Постановка диагноза • Регионарные метастазы • Дистантные метастазы • Смерть от РМЖ • Смерть от другого онкологического заболевания • Смерть от других причин	гомогенная	Анализ выживаемости проведён в группах различающихся по Т, рецепторному профилю опухоли (ЭР/ПР), и другим факторам (ИМТ, сопутствующие заболевания и др.)
7	Genser B [12]	270 пациентов, из которых 224 умерли за время наблюдения	Длительность наблюдения за пациентом не менее 1 года, только пациенты с отдалёнными метастазами	Использовались данные выборки пациентов	5	• Получает терапию • Полный ответ • Частичный ответ • Без изменений • Прогрессирование	гомогенная	В модели учтены три последовательные линии терапии, приводятся данные по выживаемости по каждой линии
8	Holland RR [13]	10 000 пациентов, без диагноза РМЖ. Модель ставит целью сравнить различные стратегии скрининга	База данных Surveillance Epidemiology and End Results Program (США)	Использовались данные выборки пациентов	Не указано	• Не указано	Не указано	Модель скрининга РМЖ
9	Hsu CY [14]	Не указано	База данных результатов маммографии	Не указано	Не указано	• Не указано	Не указано	Модель скрининга РМЖ, статья посвящена методологии моделирования
10	Hubbard RA [15]	Симуляционная выборка 1 000 пациентов	Не указано	нет	8	• Скрининговая маммография • Диагностическая маммография • Маммография+УЗИ • УЗИ • Диагноз по результату диагностической маммографии • Диагноз по результату УЗИ • Диагноз по результату Маммография+УЗИ • Биопсия	Не указано	Модель скрининга РМЖ
11	Hui-Min Wu G [16]	4 464	База данных TAMAS — Taiwanese multicenter cancer screening	Использовались данные выборки пациентов	3	• Норма • Доклинический скрининг • Диагноз	Не указано	Модель скрининга РМЖ для оценки роли наследственности
12	Lange JM [17]	2 936 пациентов	Время наблюдения 5,8 года, выборка пациентов использовалась для проверки и иллюстрации работы модели	Использовались данные выборки пациентов	4	• Здоров • Вторичный опухолевый процесс в контралатеральной МЖ • Вторичный опухолевый процесс в ипсилатеральной МЖ • Смерть	Не указано	Целью авторов была разработка модели заболевания как такового, выборка пациентов с РМЖ использовалась для валидации и проверки работы модели

Таблица 1 (продолжение)

Характеристики исследований, включённых в анализ

№ п/п	Автор	Объём выборки, использованной для построения модели	Характеристики популяции, использованной для построения модели	Источник информации о частотах переломов в модели Маркова	Количество состояний в модели	Какие состояния в модели учтены	Гомогенная/негомогенная	Примечания
13	Meier-Hürmer C [18]	2 746 пациентов из German Breast Cancer Study Group	Не указано	Использовались данные выборки пациентов	3	- Состояние после удаления первичной опухоли - Регионарный рецидив - Смерть или отдаленное метастазирование	Не указано	Целью авторов было построение модели инвалидизации, выборка пациентов с РМЖ использовалась для валидации и проверки работы модели
14	Robituchin M [19]	3 230	Представлены подробные характеристики выборки пациентов с учётом возраста, ЭР/ПР, HER2 и др.	Использовались данные выборки пациентов	5	- Здоров - Локальный рецидив - Регионарный рецидив - Метастазы - Смерть	Не указано	Работа посвящена адаптации данных канцер-регистров для построения модели, отдельно оцениваются группы HER2+/-, а также группы пациентов, получающих терапию трастузумабом или нет
15	Pérez-Ocón R [20]	300	Не представлены	Не представлены	4	- Химиотерапия - Гормонотерапия - Лучевая терапия - Без лечения	негомогенная	Горизонт моделирования 120 месяцев
16	Taghipour S [21]	89 759 пациентов из Canadian National Breast Screening Studies	Не представлены	Рассчитаны на основании данных выборки	4	- Здоров - Опухоль, выявленная при скрининге - Симптоматическая опухоль - Смерть	Не указано	Модель скрининга РМЖ для оценки роли наследственности
17	Witteveen A [22]	Число не указывается, случаи взяты из Netherlands Cancer Registry	Не представлены	Не указывается	7	- Здоров - Второй первичный РМЖ - Терапия второго первичного РМЖ - Рецидив (бессимптомный) - Рецидив (симптомный) - Ранняя терапия - Поздняя терапия	гомогенная	Представлены кривые вероятности рецидива для разных возрастных групп
18	Wong SM [23]	Не указано	Данные о выживаемости получены из Базы данных Surveillance Epidemiology and End Results Program (США)	Рандомизированные клинические исследования	4	- Диагноз РМЖ <i>in situ</i> - Здоров с РМЖ <i>in situ</i> - Жив с диагнозом инвазивный РМЖ - Смерть	Не указано	Модель учитывает качество жизни

делёнными иммуногистохимическими подтипами опухоли (HER2, BRCA 1 и BRCA 2, и др.).

Число состояний в цикле Маркова составило от 3 до 8, при этом в разных моделях выделялись разные состояния в цикле Маркова. Наиболее часто авторами разных моделей выделялись следующие состояния: здоров, прогрессирование, смерть, локальный рецидив, регионарный рецидив. Лишь в одном исследовании *Pérez-Ocón R, et al.* [20] авторы выделяют состояния, характеризующие этапы оказания медицинской помощи пациенткам с РМЖ, а именно: химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия. Вместе с этим авторы этой модели не рассматривают хирургическое лечение РМЖ, а также лечение регионарных и локальных рецидивов, что можно отнести к недостаткам такой модели.

Частоты переходов состояний в модели Маркова в четырёх публикациях рассчитаны на базе рандомизированных клинических исследований, в девяти использовались данные собственной выборки, в четырёх отсутствует информация о получении данных вероятности переходов между состояниями и в одном решение принималось на основании консенсуса врачей-онкологов (по опросникам).

Отдельно оцениваемой характеристикой каждой модели является её гомогенность. Гомогенность в моделях Маркова характеризуется тем, что вероятность перехода из одного состояния в другое не изменяется с течением времени. Однако, например, вероятность проведения хирургического лечения пациентке различается в зависимости от времени, прошедшего от момента постановки диагноза до выполнения хирургического лечения. Это означает, что негомогенная модель (модель, в которой вероятность перехода из одного состояния в другое меняется с течением времени) более точно описывает течение онкологического заболевания. При этом большинство авторов не указывают, является ли модель, построенная ими, гомогенной или нет, а из всех отобранных публикаций только модель, представленная *Pérez-Ocón R, et al.* [20], является негомогенной.

Обсуждение

Анализ разработанных ранее моделей показал, что характеристики представленных моделей существенно различаются. Исходя из анализа можно выделить ряд критериев, соблюдение которых при построении модели РМЖ будет обеспечивать

возможность построения модели, наиболее приближённой к реальной клинической практике. По нашему мнению, к таким характеристикам относятся:

- использование данных регистров пациентов;
- среднее время наблюдения за пациентами не менее 5 лет;
- использование данных регистров пациентов или сформированной на их основе выборки для расчёта частот переходов в модели Маркова;
- построения негомогенной модели;
- выделение максимально возможного количества состояний, характеризующихся в первую очередь различиями в объёме и виде оказываемой медицинской помощи;
- расчёт частот переходов в модели отдельно для разных возрастных групп пациентов, пациентов с разными стадиями заболевания, групп пациентов с различными характеристиками опухоли (экспрессия эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, HER2 статус).

После построения модели необходимо проведение её внешней и внутренней валидации. Наиболее подходящим источником данным в РФ для построения математической эпидемиологической модели РМЖ является Популяционный раковый регистр.

Выводы

На сегодняшний день разработанные модели РМЖ не позволяют получить всестороннюю оценку течения этого онкологического процесса.

Необходимость построения максимально полной модели РМЖ диктуется высокой заболеваемостью этим видом опухоли и необходимостью прогнозирования её течения, а также затрат на оказание помощи больным с РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Юркова Ю.П. — поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Курылев А.А. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Колбин А.С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юркова Юлия Петровна

SPIN-код: 4697-6433

Врач-статистик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Yurkova Yulia

SPIN-code: 4697-6433

Medical statistician of FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

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

Курьлёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии*. — 2013. — Т.59. — №3. — С.314-319. [VM. Merabishvili. Epidemiologiya i vyzhivaemost' bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2013;59(3):314-319. (In Russ).]
2. Семиглазов В.Ф. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // *Вопросы онкологии*. — 2017. — Т.63. — №3. — С.375-384. [VF. Semiglazov Epidemiologiya i skrininyng raka molochnoj zhelezy *Voprosy onkologii*. 2017;63(3):375-384. (In Russ).]
3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu*. Moscow. MNIIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ).]
4. Колбин А.С. Научный анализ исходов в онкологии. особенности фармакоэкономической экспертизы // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2012. — Т.8. — №2. — С.87-93. [Kolbin AS. Nauchnyy analiz iskhodov v onkologii. osobennosti farmakoeconomicheskoy ekspertizy. *Medicinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012;8(2):87-93. (In Russ).]
5. Yang G. Neyman, Markov processes and survival analysis Lifetime Data Anal (2013) 19:393-411. DOI: 10.1007/s10985-013-9250-z
6. Abdollahian M, et al. A MDP model for breast and ovarian cancer intervention strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015 Mar;19(2):720-7. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2319246
7. Beauchemin C, et al. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2016 Jun;19(6):619-29. DOI: 10.3111/13696998.2016.1151431
8. Büyükdıngacı-Alogan G, et al. A decision-analytic model for early stage breast cancer: lumpectomy vs mastectomy. *Neoplasma*. 2008;55(3):222-8.
9. Karter KJ, et al. Analysis of Three Decision-making Methods: A Breast Cancer Patient as a Model. *Med Decis Making*. 1999;19:49-57. DOI: 10.1177/0272989X9901900107
10. Crowther MJ, et al. Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences. *Stat Med*. 2017 Dec 23;36(29):4719-4742.
11. Eulenburg C, et al. A Comprehensive Multistate Model Analyzing Associations of Various Risk Factors With the Course of Breast Cancer in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Cases. *Am J Epidemiol*. 2016 Feb 15;183(4):325-34. DOI: 10.1093/aje/kwv163
12. Genser B, et al. Joint modelling of repeated transitions in follow-up data—a case study on breast cancer data. *Biom J*. 2005 Jun;47(3):388-401.
13. Holland RR, et al. Life expectancy estimation with breast cancer: bias of the declining exponential function and an alternative to its use. *Med Decis Making*. 1999 Oct-Dec;19(4):385-93. DOI: 10.1177/0272989X9901900406
14. Hsu CY, et al. Bayesian negative-binomial-family-based multistate Markov model for the evaluation of periodic population-based cancer screening considering incomplete information and measurement errors. *Stat Methods Med Res*. 2018 Aug;27(8):2519-2539.
15. Hubbard RA, et al. Using semi-Markov processes to study timeliness and tests used in the diagnostic evaluation of suspected breast cancer. *Stat Med*. 2016 Nov 30;35(27):4980-4993. DOI: 10.1002/sim.7055
16. Hui-Min WuG, et al. A bayesian random-effects markov model for tumor progression in women with a family history of breast cancer. *Biometrics*. 2008 Dec;64(4):1231-7. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2007.00979.x
17. Lange JM, et al. A joint model for multistate disease processes and random informative observation times, with applications to electronic medical records data. *Biometrics*. 2015 Mar;71(1):90-101.
18. Meier-Hirmer C, et al. Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jun 20;13:80. DOI: 10.1186/1471-2288-13-80
19. Pobiruchin M. A method for using real world data in breast cancer modeling. *J Biomed Inform*. 2016 Apr;60:385-94. DOI: 10.1016/j.jbi.2016.01.017
20. Pérez-Ocón R. A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups. *Stat Med*. 2001 Jan 15;20(1):109-122.
21. Taghipour S. Using Simulation to Model and Validate Invasive Breast Cancer Progression in Women in the Study and Control Groups of the Canadian National Breast Screening Studies I and II. *Med Decis Making*. 2017 Feb;37(2):212-223.
22. Witteveen A, et al. Risk-based breast cancer follow-up stratified by age. *Cancer Med*. 2018 Oct;7(10):5291-5298. DOI: 10.1002/cam4.1760
23. Wong SM Breast cancer prevention strategies in lobular carcinoma in situ: A decision analysis. *Cancer*. 2017 Jul 15;123(14):2609-2617. DOI: 10.1002/cncr.30644

Статьи, включённые в анализ, отклонённые после прочтения полного текста и причины отклонения

№ п/п	Автор	Название	Решение	Причина отклонения
1	Seppä K, et al.	Estimating multilevel regional variation in excess mortality of cancer patients using integrated nested Laplace approximation	отклонена	Отсутствует марковская модель
2	Abdollahian M	A MDP model for breast and ovarian cancer intervention strategies for BRCA1/2 mutation carriers	включена	
3	Beauchemin C	A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada	включена	
4	Büyükdamgaci-Alogan G	A decision-analytic model for early stage breast cancer: Lumpectomy vs mastectomy	включена	
5	Carter KJ	Analysis of three decision-making methods: a breast cancer patient as a model	включена	
6	Col NF	Survival impact of tamoxifen use for breast cancer risk reduction: projections from a patient-specific Markov model	отклонена	Отсутствует описание состояний модели Маркова
7	Crowther MJ	Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences	включена	
8	Diaby V	Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial	отклонена	Отсутствует модель
9	Eulenburg C	A Comprehensive Multistate Model Analyzing Associations of Various Risk Factors With the Course of Breast Cancer in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Cases	включена	
10	Frederix GW	Time-dependent resource use and costs associated with different states of disease in patients diagnosed with HER-2-positive metastatic breast cancer	отклонена	Работа посвящена расчёту медицинских затрат
11	Genser B	Joint Modelling of Repeated Transitions in Follow-up Data — A Case Study on Breast Cancer Data	включена	
12	Gillard-Pioc S	Multi-state relative survival modelling of colorectal cancer progression and mortality	отклонена	Работа посвящена колоректальному раку
13	Gopalappa C	A Two-Step Markov Processes Approach for Parameterization of Cancer State-Transition Models for Low- and Middle-Income Countries	отклонена	Работа посвящена методу адаптации модели для развивающихся стран
14	Gupta C	Semiparametric Bayesian estimation of quantile function for breast cancer survival data with cured fraction	отклонена	Отсутствует марковская модель
15	Holland RR	Life Expectancy Estimation with Breast Cancer: Bias of the Declining Exponential Function and an Alternative to Its Use	включена	
16	Hsieh JC	Spatially Varying Coefficient Inequalities: Evaluating How the Impact of Patient Characteristics on Breast Cancer Survival Varies by Location	отклонена	Отсутствует марковская модель
17	Hsu CY	Bayesian negative-binomial-family-based multistate Markov model for the evaluation of periodic population-based cancer screening considering incomplete information and measurement errors	включена	
18	Hubbard RA	Using semi-Markov processes to study timeliness and tests used in the diagnostic evaluation of suspected breast cancer	включена	
19	Hui-Min Wu G	A Bayesian random-effects Markov model for tumor progression in women with a family history of breast cancer	включена	
20	Isheden G	Modelling breast cancer tumour growth for a stable disease population	отклонена	Описана модель роста опухоли
21	Jahn B	Lessons Learned from a Cross-Model Validation between a Discrete Event Simulation Model and a Cohort State-Transition Model for Personalized Breast Cancer Treatment	отклонена	Нет описания модели, представлены результаты кросс-валидации
22	Jin X	Multivariate parametric spatiotemporal models for county level breast cancer survival data	отклонена	Сравнение нескольких вариантов моделей

Статьи, включённые в анализ, отклонённые после прочтения полного текста и причины отклонения

Приложение 1 (продолжение)

№ п/п	Автор	Название	Решение	Причина отклонения
23	Khan HM	Model-based survival estimates of female breast cancer data	отклонена	Отсутствует марковская модель
24	Khan HM	Survival analysis for white non-Hispanic female breast cancer patients	отклонена	Отсутствует марковская модель
25	Krasnova L	Real-World Data on the Epidemiology and Treatment of HR +, HER2-Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Patients in Different Regions of Russia for Forming Markov Models of Management of Patients	отклонена	Нет описания параметров модели. Исползован метод анкетирования экспертов
26	Lange JM	A joint model for multistate disease processes and random informative observation times, with applications to electronic medical records data	включена	
27	Li Y	Modelling and analysing the dynamics of disease progression from cross-sectional studies	отклонена	Представлена модель клеточного роста опухоли
28	Meier-Hirmer C	Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer	включена	
29	Meira-Machado L	Multi-state models for the analysis of time-to-event data	отклонена	Статья посвящена разным методам построения моделей и не содержит реальных данных
30	Newton PK	Spatiotemporal progression of metastatic breast cancer: a Markov chain model highlighting the role of early metastatic sites	отклонена	Представлена модель метастазирования опухоли в различные органы
31	Ocana-Riola R	Non-homogeneous Markov Processes for Biomedical Data Analysis	отклонена	Описана методология построения марковских моделей, данные по РМЖ взяты в качестве иллюстрации
32	Parikh AP	Network analysis of breast cancer progression and reversal using a tree-evolving network algorithm	отклонена	Модель клеточного роста опухоли
33	Pobiruchin M	A method for using real world data in breast cancer modeling	включена	
34	Pérez-Ocón R	A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups	включена	
35	Taghipour S	Using Simulation to Model and Validate Invasive Breast Cancer Progression in Women in the Study and Control Groups of the Canadian National Breast Screening Studies I and II	включена	
36	Tan KH	Quantifying the natural history of breast cancer	отклонена	Модель роста опухоли
37	Witteveen A	Risk-based breast cancer follow-up stratified by age	включена	
38	Wong SM	Breast cancer prevention strategies in lobular carcinoma in situ: A decision analysis	включена	
39	Yang G	Neyman, Markov processes and survival analysis	отклонена	Работа посвящена методологии моделирования с использованием цикла Маркова
40	Zhang Z	Bayesian variable selection in the accelerated failure time model with an application to the surveillance, epidemiology, and end results breast cancer data	отклонена	Описана методология построения марковских моделей, данные по РМЖ взяты в качестве иллюстрации

Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан + тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций

Дьяков И.Н.¹, Зырянов С.К.², Хачатрян Н.Н.³

¹ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Аннотация. Цель. Провести оценку фармакоэкономической эффективности применения препарата цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) по сравнению с рутинной практикой антибактериальной терапии осложнённых интраабдоминальных инфекций (оИАИ) и препаратом цефтазидим+авибактам (Завицефта®). Материалы и методы. Авторами были рассчитаны прямые медицинские затраты, ассоциированные с антибактериальной терапией пациентов с оИАИ, на основе марковского моделирования на горизонт исследования длительностью в 1 курс терапии пациента с оИАИ для анализа «затраты-эффективность» и 3 года для анализа «влияния на бюджет». Был проведён сравнительный анализ «затраты-эффективность» с учётом данных по чувствительности более чем 40 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997-2016 гг. в общей популяции пациентов согласно данным программы мониторинга антибиотикорезистентности, проводящегося в РФ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (AMRmap), а также с учётом ожидаемой частоты чувствительности к цефтолозану+тазобактаму, исходя из распространённости продуцентов метало-β-лактамаз (далее-MBL) в РФ. В ходе анализа «влияния на бюджет» было выполнено моделирование экономического влияния внедрения на рынок препарата цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) по сравнению с действующей практикой антибактериальной терапии оИАИ. Результаты. Применение препарата цефтолозан+тазобактам в качестве стартовой терапии в общей популяции пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, позволяет снизить прямые медицинские затраты на 1 законченный случай терапии пациента с оИАИ в сравнении с применением в начальной терапии меропенема — на 37 009 руб. (14,1 %), цефтазидим+авибактама — 30 987 руб. (12,1 %). Применение препарата цефтолозан+тазобактам позволит добиться снижения стоимости года сохранённой жизни (коэффициента «затраты-эффективность») в сравнении с цефтазидим+авибактам на 16 %, меропенемом — на 28 %. Применение препарата цефтолозан+тазобактам с достижением доли рынка 12 % в течение трёх лет позволяет снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущей практикой на 291 511 151 руб. (в среднем 1,3 %) за 3 года. Данная экономия позволит дополнительно обеспечить терапией цефтолозан+тазобактамом 1 296 человек в течение 3 лет. Применение препарата цефтолозан+тазобактама приводит к увеличению выживаемости у пациентов с оИАИ в сравнении с цефепимом на 2,98 %, цефтазидимом — на 3,96 %, цефтазидим+авибактамом — на 1,79 %, меропенемом — на 7,71 %. При этом число сохранённых лет жизни в пересчёте на 1 000 человек возрастает в сравнении с цефепимом на 699 лет, цефтазидимом — на 931, цефтазидим + авибактамом — на 421, меропенемом — на 1 811. Стоимость курса эмпирической лекарственной терапии (3 дня) без чувствительности составляет: 55 432 руб. для препарата цефтолозан+тазобактама, что на 17 801 руб. дешевле по сравнению с терапией ЛП цефтазидим+авибактамом, и на 41 563 руб., на 48 444 руб., и на 52 775 руб. дороже по сравнению с эмпирической терапией меропенемом, цефепимом и цефтазидимом соответственно. Заключение. Схема цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, предпочтительна с точки зрения фармакоэкономического анализа по сравнению с препаратами, используемыми в рутинной практике при лечении оИАИ в России, ввиду более высокой эффективности и меньших ассоциированных прямых медицинских затрат, в том числе по сравнению с препаратом класса новых ингибиторов β-лактам/β-лактамаз — цефтазидим + авибактам.

Ключевые слова: фармакоэкономика; осложнённые интраабдоминальные инфекции; анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияния на бюджет»; цефтолозан+тазобактам; цефтазидим+авибактам

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К., Хачатрян Н.Н. Фармакоэкономическая оценка применения препарата цефтолозан + тазобактам при лечении осложнённых нозокомиальных интраабдоминальных инфекций // Качественная клиническая практика. — 2019. — №2. — С.55—68. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10073.

Pharmacoeconomic evaluation of the ceftolosan + tazobactam in the treatment of complicated nosocomial intraabdominal infections

Dyakov IN¹, Zyryanov SK², Khachatryan NN³

¹ — Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

² — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

³ — Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Abstract. Objective. To perform the pharmacoeconomic analysis of ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) compared with the routine practice of antibacterial therapy of complicated intra-abdominal infections (cIAI) and ceftazidime + avibactam (Zavicefta®). **Methods.** The direct medical costs associated with antibacterial therapy of patients with cIAI were calculated using the Markov model. The study horizon of cost-effectiveness analysis was 1 course of patient with cIAI therapy and 3 years for the budget impact analysis. A comparative cost-effectiveness analysis was based on the monitoring program of antibiotic resistance, held in the Russian Institute of antimicrobial chemotherapy, the Interregional Association for clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy (AMRmap) and expected frequency sensitivity to ceftolosan + tazobactam, based on the prevalence of producers of metal- β -lactamase (hereinafter MBL) in Russia. The analyzing data considered the sensitivity of more than 40 thousand clinical isolates of microorganisms in 52 cities of the Russian Federation for 1997-2016 in the general population of patients. In the budget impact analysis was evaluated the economic impact of the market introduction of the ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) compared with the current practice of antibiotic therapy of cIAI. **Results.** Using ceftolosan + tazobactam as initial therapy in the general population of patients with cIAI, caused by *P. aeruginosa*, reduced direct medical costs of 1 completed case of cIAI treatment in comparison with the initial therapy of meropenem by 37 009 RUB (14,1 %), ceftazidime+avibactam — RUB 30 987 (12,1 %). Ceftolosan + tazobactam reduced the cost of life years gained (the coefficient of cost-effectiveness) in comparison with ceftazidime + avibactam by 16 %, meropenem — 28 %. Achieving over three years 12 % rate of the market ceftolosan + tazobactam will reduce the budget impact compared to current practice 291 511 151 RUB (average 1.3 %) for 3 years. This saving will further provide therapy ceftolosan + tazobactam 1296 people for 3 years. The administration ceftolosan + tazobactam led to increasing survival in patients with cIAI compared with cefepime — by 2.98 %, ceftazidime — 3.96 %, ceftazidime + avibactam — 1.79 %, meropenem — 7.71 %. The amount of life years gained in terms of 1,000 people increased in comparison with cefepime — on 699 years, ceftazidim — 931, ceftazidime+avibactam — 421, meropenem — 1811. The cost of the empirical drug course (3 days) without sensitivity was: 55 432 RUB for ceftolosan + tazobactam, which is cheaper than therapy ceftazidime+avibactam for 17 801 RUB, and more expensive for 41 563 RUB, 48 444 and 52 775 RUB compared to empirical therapy with meropenem, cefepime and ceftazidime respectively. **Conclusion.** Ceftolosan + tazobactam (Zerbaxa®) in the treatment of cIAI caused by *P. aeruginosa*, is dominant option in comparison with the drugs used in routine practice in the treatment of cIAI in Russia and the drug of a new class of inhibitors of β -lactam/ β -lactamase — ceftazidime+avibactam, due to higher efficiency and lower associated direct medical costs.

Keyword: pharmacoeconomics; complicated intraabdominal infections; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis; ceftolosan + tazobactam; ceftazidime+avibactam

For citations:

Dyakov IN, Zyryanov SK, Khachatryan NN. Pharmacoeconomic evaluation of the ceftolosan + tazobactam in the treatment of complicated nosocomial intraabdominal infections. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:55—68. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10073.

Введение

Осложненные интраабдоминальные инфекции являются основной причиной госпитализации в хирургические отделения, характеризуются высоким уровнем летальности, большим количеством послеоперационных осложнений и огромными экономическими затратами. Данные инфекции ассоциируются с большой вероятностью развития сепсиса, занимают второе место в этиологической структуре сепсиса, уступая по частоте лишь лёгочной инфекции [14, 18].

Антибактериальная терапия является одним из основных компонентов лечения больных с осложнёнными формами интраабдоминальной инфекции [2—4, 22, 31]. Клинические исследования показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности применения цефтолозана+тазобакта-

ма для лечения оИИИ [14, 24, 25]. Наиболее частыми возбудителями интраабдоминальных инфекций являются грамотрицательные микроорганизмы, такие как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* [14, 19]. Для терапии таких инфекций, как правило, назначаются β -лактамы антибиотиков, однако к ним грамотрицательные микроорганизмы часто развивают устойчивость путём выработки различных β -лактамаз, способных гидролизовать β -лактамоное кольцо [8, 13, 23].

В последние годы количество микроорганизмов, устойчивых к проводимой в настоящее время антибиотикотерапии, постоянно возрастает, что создаёт серьёзные угрозы здоровью пациентов, мешает повысить эффективность оказания медицинской помощи и увеличивает вероятность развития антимикробной резистентности (АМР). АМР является общепризнанной глобальной проблемой для врачебного сообще-

ства. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует предоставить стационарам возможность иметь различные опции для антибиотикотерапии, но использовать антибиотики нового поколения рационально во избежание развития АМР [46]. Кроме того, устойчивые к антибиотикам бактериальные инфекции ассоциированы со значительным финансовым бременем и ограниченными терапевтическими возможностями. В связи с этим необходимо внедрение в практику новых антибиотиков, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость патогенов [11].

В последние годы для борьбы с резистентными грамотрицательными патогенами были разработаны новые антибиотики, представляющие собой комбинацию β -лактам+ингибитор β -лактамаз [10]. Одним из них является препарат цефтолозан+тазобактам. Цефтолозан представляет собой новый цефалоспориин с повышенной активностью против *P. aeruginosa* [21], а тазобактам является традиционным ингибитором β -лактамаз, который играет важную роль в сохранении активности цефтолозана. Цефтолозан+тазобактам показал высокую эффективность против энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, и *P. aeruginosa*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью [7]. Другой препарат этого класса — цефтазидим + авибактам. Цефтазидим является цефалоспорином третьего поколения, а авибактам — не- β -лактамным ингибитором β -лактамаз, проявляющим сильную активность *in vitro* против β -лактамаз [9, 20, 24].

Цефтолозан+тазобактам был разработан для лечения инфекций, вызванных бактериями, которые ВОЗ определила как крайне приоритетную группу, а именно бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Такие бактерии представляют серьёзную опасность для пациентов больниц и лечебно-реабилитационных центров и в том числе для пациентов на лечении с использованием медицинских устройств, таких как аппараты для искусственной вентиляции лёгких и венозные катетеры [46]. В эту группу входят *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* и *Proteus*). Кроме того, согласно глобальной стратегии ВОЗ по предотвращению АМР [47], применение цефтолозана+тазобактама на рынке позволит снизить нагрузку на карбапенемы во избежание дальнейшего развития АМР [48]. При применении цефтолозана+тазобактама вероятность развития к нему резистентности существенно ниже, чем для других антисинегнойных антибиотиков [41]. Карбапенемы относятся к β -лактамным антибиотикам и обладают высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий и часто назначаются в качестве первой линии терапии [15]. Однако по оценке отечественных экспертов чувствительность *P. aeruginosa* к цефтолозан+тазобактаму в российской популяции достигнет

70 %, тогда как по данным карты антибиотикорезистентности за 2015-2018 гг. чувствительность карбапенемов не превышает 39 %, а цефалоспоринов — 55 %, что говорит о недостаточной эффективности карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* [34, 35].

Информационный поиск выявил отсутствие фармакоэкономической оценки новых антибиотиков в комбинации β -лактам/ингибитор β -лактамаз — цефтолозан+тазобактама и цефтазидим+авибактама, в частности при терапии оИАИ. Учитывая значительные дополнительные расходы, ассоциированные с неудачной стартовой проводимой терапией, удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, представляется актуальным проведение сравнительного фармакоэкономического анализа описанных выше препаратов.

Материалы и методы

Целевая группа пациентов, которым показано назначение препарата цефтолозан+тазобактам в комбинации с метронидазолом — пациенты в возрасте 18 лет и старше при лечении осложнённых интраабдоминальных инфекций (ОИАИ), вызванных грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellates* и *Streptococcus salivarius*.

ОИАИ ассоциированы с повышенным потреблением ресурсов системы здравоохранения и дополнительными затратами. Дополнительные расходы связаны с неэффективностью проводимой терапии и включают удлинение сроков госпитализации, потребность в дополнительных хирургических вмешательствах, обследованиях [6]. Целью данной работы было получение данных о фармакоэкономической эффективности антибактериальных препаратов в отношении ОИАИ, вызванных *P. aeruginosa*.

Проводимый анализ включал анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности полученных результатов и анализ «затраты-эффективность». Анализ «влияния на бюджет» проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [1]. Горизонт анализа «влияния на бюджет» составил 3 года. Влияние на бюджет оценивалось для каждого года отдельно.

В качестве целевой была выбрана общая популяция пациентов старше 18 лет с ОИАИ, вызванными *P. aeruginosa*. Оценочная ежегодная частота нозокомиальных инфекций в России составляет 2 300 000 случаев [28], из которых ОИАИ насчитывают 10,5 % или 241 500 случаев [29]. Согласно данным опубликованного в 2017 г. исследования МАРАФОН [25] доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудите-

лей нозокомиальных инфекций, выделенных в рамках исследования, составила 18,2 % [25]. Ввиду недостатка информации о возрастном распределении пациентов с оИАИ было принято допущение о 79 % пациентов старше 18 лет с оИАИ согласно экстраполяции данных Росстата на 1 января 2019 года. Таким образом, можно ожидать порядка 33 578 случаев оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*. При расчётах было сделано допущение, что размер целевой популяции остаётся постоянным в рамках горизонта исследования.

В качестве препаратов сравнения использовали: цефтазидим+авибактам, а также антибиотики, применяемые в рутинной практике при лечении оИАИ в России: цефепим, цефтазидим, меропенем. Выбор данных препаратов обоснован клиническими рекомендациями Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям «Абдоминальные инфекции и сепсис», доступностью лекарственных препаратов в перечне ЖНВЛП, данными по чувствительности *P. aeruginosa*, а также экспертным мнением авторов фармакоэкономического исследования.

Доли пациентов, получающих перечисленные выше антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, были рассчитаны на основе данных о продажах антибиотиков соответствующих МНН в упаковках по данным тендерной статистики системы IMS за 2018 г. Число пациенто-дней, обеспечиваемых закупленным объёмом препаратов, рассчитывали исходя из установленной суточной дозы препарата в день (DDD, defined daily dose) согласно рекомендациям ВОЗ (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02&showdescription=yes). Ориентируясь на этот параметр, рассчитывали число пациентов, обеспечиваемых закупленными препаратами исходя из допущения о средней продолжительности лечения антибиотиком 12 дней. Рассчитанное число и доли пациентов, получающих анализируемые антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, в рамках Программы государственных гарантий приведены в табл. 1.

Таблица 1

Рассчитанное число и доли пациентов, получающих анализируемые антибиотические препараты для терапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, в рамках Программы государственных гарантий

Лекарственный препарат	Количество пациентов	Доли в %
Цефепим	83 798	37,3
Цефтазидим	57 140	25,4
Меропенем	83 948	37,3
Цефтазидим+авибактам	0*	0
Цефтолозан+тазобактам	0*	0
Всего пациентов:	224 885	100

Примечание: * — на момент проведения исследования не включены в ПГГ.

В табл. 2 приведено ожидаемое распределение долей пациентов после предположительного включения препаратов цефтолозан+тазобактам и цефтазидим+авибактам в перечень ЖНВЛП, основанное на данных маркетингового плана, представленного компанией «МСД Фармасьютикалс».

Таблица 2

Ожидаемое распределение долей пациентов после предположительного включения препаратов цефтолозан+тазобактам и цефтазидим+авибактам в перечень ЖНВЛП, %

	Доли пациентов в 2019 г.	Доли пациентов в 2020 г.	Доли пациентов в 2021 г.	Доли пациентов в 2022 г.
Цефепим	37,3	37	37	37
Цефтазидим	25,4	25	25	25
Меропенем	37,3	32	27	21
Цефтазидим+авибактам	0	1	3	5
Цефтолозан+тазобактам	0	5	8	12
Всего:	100	100	100	100

В качестве источника данных о чувствительности антибиотиков использовали данные AMRmap, которая содержит информацию об антибиотикочувствительности более чем 40 тыс. клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ за 1997-2016 гг. [34]. На момент проведения исследования AMRmap были доступны данные о чувствительности для всех препаратов, кроме цефтолозан+тазобактама, поскольку исследование чувствительности к данному препарату проводится в настоящее время. С другой стороны, чувствительность к цефтолозану+тазобактаму на основании зарубежных данных не представляется релевантной вследствие различной встречаемости механизмов резистентности *P. aeruginosa*, включая уровень MBL, за рубежом и в РФ. Именно поэтому для оценки локальной чувствительности *P. aeruginosa* к цефтолозану+тазобактаму были учтены данные из публикации Склееновой Е.Ю. [35].

Цефтолозан преодолевает большинство механизмов устойчивости *P. aeruginosa* к β -лактамам антибиотикам, за исключением MBL [9, 32, 41]. Исходя из распространённости MBL в РФ 29,2 % в 2015 г. [35], ожидаемая частота чувствительности к цефтолозан+тазобактаму была оценена экспертами и составила около 70 % [35], тогда как по данным карты антибиотикорезистентности за 2015-2018 гг. чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам не превышает 39 %, а к цефалоспорином — 55 % [34, 35].

Чувствительность *P. aeruginosa* к препаратам сравнения дополнительно приведена в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная чувствительность штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам для лечения оИАИ

Лекарственный препарат	Чувствительность	Источник
Цефтолозан+тазобактам	70,00 %	Склеенова Е.Ю. [35]
Цефепим	55,34 % (95 % ДИ: 45,72-64,58)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=NdGok27nV59nV23
Цефтазидим	50,49 % (95 % ДИ: 40,99-59,95)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=vVVJm07Ki58Ki23
Цефтазидим+авибактам	61,17 % (95 % ДИ: 51,51-70,01)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=9JcfW08ZJ49ZJ21
Меропенем	32,04 % (95 % ДИ: 23,81-41,56)	Кузьменков А.Ю. [34] http://map.antibiotic.ru/?id=pNYtX265O475O23

Таблица 4

Сравнительная эффективность терапии оИАИ при успешной и неуспешной начальной антибиотикотерапии

Показатель	Успешная начальная антибиотикотерапия	Неуспешная начальная антибиотикотерапия	Источник
Смертность	6,3 %	26,6 %	Carmeli, 1999 [36]
Длительность антибиотикотерапии (дней)	4,8	10,4	Edelsberg, 2008 [26]
Длительность начальной антибиотикотерапии (дней)	3,00	3,0	Edelsberg, 2008 [26]
Длительность госпитализации (дней)	6,90	11,5	Edelsberg, 2008 [26]
Частота госпитализации в ОРИТ	22,8 %	41,2 %	Guilbart, 2016 [37]
Длительность госпитализации в ОРИТ (дней)	1,8	6,2	Guilbart, 2016 [37]
Частота осложнений при адекватно и неадекватно подобранной терапии			
Инфицирование послеоперационной раны	14,4 %	26,5 %	Mosdell, 1991 [27]
Абсцесс брюшной полости	10,5 %	34,5 %	Mosdell, 1991 [27]
Повторная операция	13,9 %	36,7 %	Mosdell, 1991 [27]
Пневмония	7,4 %	16,2 %	Guilbart, 2016 [37]

Длительность антибиотикотерапии сравниваемыми препаратами оценивали с учётом адекватности подобранной терапии. Так, согласно данным исследования *Edelsberg J, et al.* [26], в случае неэффективности начальной терапии пациентам требовалась смена режима антибиотикотерапии, возрастала длительность антибиотикотерапии, длительность пребывания в стационаре. В ходе информационного поиска также были отобраны данные о различиях в частоте и длительности госпитализации в ОРИТ при успешной и неуспешной начальной терапии оИАИ и оценены различия в частоте инфицирования послеоперационной раны, абсцессе брюшной полости, повторной операции, пневмонии.

Учтённые в данном анализе показатели приведены в табл. 4.

Критерием эффективности, позволяющим провести фармакоэкономическую оценку применения сравниваемых технологий здравоохранения в лечении оИАИ в данном исследовании, является выживаемость на конец курса антибиотической терапии в процентах. Расчёт выживаемости проводили с учётом данных о чувствительности *P. aeruginosa* из базы

данных AMRmap (см. табл. 3), данных о смертности при успешной и неуспешной эмпирической терапии оИАИ, вызванной *P. aeruginosa*, из исследования *Yehuda Carmeli, et al.* [36]. Для расчётов использовали следующую формулу:

$$\text{Surv} = 100 \% - ((M_{\text{successful}} \times S) + (M_{\text{non-successful}} \times R))$$

где: *Surv* — выживаемость;

$M_{\text{successful}}$ — смертность при успешной стартовой терапии;

S — чувствительность;

R — резистентность;

$M_{\text{non-successful}}$ — смертность при неуспешной стартовой терапии.

Приведённая методика расчёта выживаемости из данных по чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к исследуемой антибиотической терапии оИАИ, была адаптирована из 2 фармакоэкономических исследований цефтолозан+тазобактама и пиперациллин+тазобактама в условиях здравоохранения США и Великобритании [39, 40]. Рассчитанная средневзвешенная выживаемость приведена в табл. 5. В прово-

димой работе рассчитанная выживаемость использовалась для определения числа сохраненных лет жизни с поправкой на качество.

Таблица 5

Сравнительная средневзвешенная летальность и выживаемость при антибиотической терапии оИАИ, %

Лекарственный препарат	Средне-взвешенная летальность	Средне-взвешенная выживаемость
Цефтолозан+тазобактам	12,4	87,6
Цефепим	15,4	84,6
Цефтазидим	16,4	83,6
Цефтазидим+авибактам	14,2	85,8
Меропенем	20,1	79,9

Модель для проведения анализа была построена на базе программного обеспечения Microsoft Excel и приведена на рис. 1.

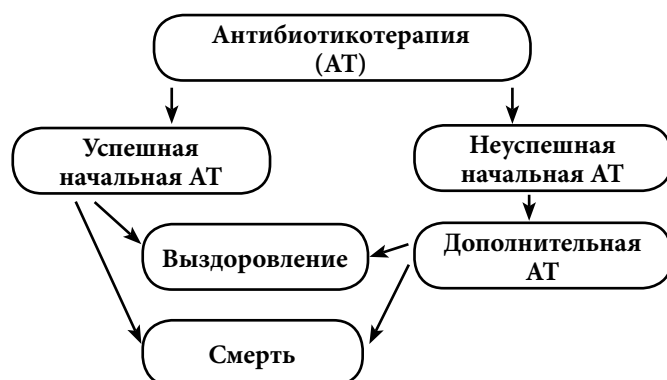


Рис. 1. Модель Маркова для оценки «влияния на бюджет» при использовании антибиотикотерапии осложнённых интраабдоминальных инфекций

Вероятности переходов между состояниями в модели определены по данным опубликованных литературных источников и по данным о чувствительности антибиотиков к *P. aeruginosa* из базы данных AMRmap. Значения представлены в табл. 6.

Таблица 6

Вероятности переходов между состояниями модели

Переход между состояниями в модели	Значение	Источник данных
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтолозан+тазобактам	0,7000	[35]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтолозан+тазобактам	0,3000	[35]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим+авибактам	0,6117	[34]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим+авибактам	0,3883	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефепим	0,5534	[34]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефепим	0,4466	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим	0,5049	[34]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия ЛП цефтазидим	0,4951	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия ЛП меропенем	0,3204	[34]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия ЛП меропенем	0,6796	[34]
Успешная начальная антибиотикотерапия -> выздоровление	0,9370	[36]
Успешная начальная антибиотикотерапия -> смерть	0,0630	[36]
Неуспешная начальная антибиотикотерапия -> дополнительная антибиотикотерапия	1,000	[39,40]
Дополнительная АТ -> выздоровление	0,734	[36]
Дополнительная АТ -> смерть	0,266	[36]

Формулы расчёта летальности и высчитываемой из неё выживаемости при успешной и неуспешной начальной терапиях приведены ниже.

$$M_{\text{successful } X} = (M_{\text{successful general}} \times S_X)$$

где: $M_{\text{successful } X}$ — смертность при успешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{\text{successful general}}$ — общая смертность при успешной стартовой терапии;
 S_X — чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотик у X

$$S_{\text{successful } X} = 100 \% - (M_{\text{successful general}} \times S_X)$$

где: $S_{\text{successful } X}$ — выживаемость при успешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{\text{successful general}}$ — общая смертность при успешной стартовой терапии;
 S_X — чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотик у X

$$M_{non-successful\ X} = (M_{non-successful} \times R_X)$$

где: $M_{non-successful\ X}$ — смертность при неуспешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{non-successful\ general}$ — общая смертность при неуспешной стартовой терапии;
 R_X — резистентность *P. aeruginosa* к антибиотик у X,

$$S_{non-successful\ X} = 100 \% - (M_{non-successful\ general} \times R_X)$$

где: $S_{non-successful\ X}$ — выживаемость при неуспешной начальной АТ препаратом X;
 $M_{non-successful\ general}$ — общая смертность при неуспешной стартовой терапии;
 R_X — резистентность *P. aeruginosa* к антибиотик у X.

Таблица 7
 Стоимость сравниваемых препаратов, режимы терапии

Препарат	Форма упаковки	Стоимость упаковки с НДС и оптовой надбавкой	Разовая доза	Стоимость с учётом разовой дозы с учётом опт. надбавки и НДС, руб.	Кратность введения в сутк	Стоимость суточной дозы	Кол-во препарата в сутки	Стоимость курса эмпирической терапии в течение 3 дней без учёта чувствительности, руб.
Цефтолозан + тазобактам	порошок д/конц. для р-ра д/инф., 1 г/0,5 г во флак. №10	61 533,20	1 г + 0,5 г	6 153,30	3	18 459,90	1000 мг + 500 мг 3 раза в сутки	55 432*
Цефепим	Порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 0,5, 1 или 2 г: фл. 1	-	1 г	385,33	6	2 311,97	6000 мг в сутки	6 988*
Цефтазидим	Порошок д/пригот. р-ра д/в/в введения 500 мг, 1 или 2 г: фл. 1 или 10 шт.	-	1 г	147,64	6	885,81	6000 мг в сутки	2 657
Цефтазидим+авибактам	порошок д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф. 2000 мг+500 мг: фл. 10 шт.	80 649,68	2 г + 5 г	8 131,19	3	24 393,57	2000 мг + 5000 мг 3 раза в сутки	73 233*
Меропенем	порошок д/пригот. р-ра д/в/в введения 500 мг или 1 г: фл.	-	1 г	1 541,00	3	4 623,01	1 мг каждые 8 ч	13 869
Метронидазол	все формы выпуска указаны в модели на листе «ЖНВЛП_метронидазол»	-	0,5 г	5,83	3	17,48	500 мг внутривенно каждые 8 часов	-
Терапия спасения								
Дорипенем	порошок д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг: фл. 1, 5 или 10 шт.	-	0,5 г	2 276,91	3	6 830,73	1 500 мг в сутки	-
Полимиксин В	Лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекц. 25 мг: фл. 1 или 5 шт.	-	1 мг/кг (70 мг**)	1 331,67	2	2 663,33	1,5-2,5 мг/кг в 2 введения с интервалом 12 ч	-

Примечания: * — в комбинации с метронидазолом; ** — при весе пациента в 70 кг.

Модель учитывала частоту успешной и неуспешной эмпирической терапии, исходя из чувствительности антибиотиков к штаммам *P. aeruginosa* у пациентов с оИАИ, следовательно, были учтены частота выздоровления и наступления летальных исходов. В случае неудачной начальной терапии предполагали, что по истечении 3 суток таких пациентов будут переводить на «терапию спасения» — комбинацию карбапенема с полимиксином (полимиксин В + дорипенем). Дорипенем и полимиксин В были выбраны как препараты, обладающие наибольшей эффективностью среди карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* [5, 25, 30].

Учитывали прямые медицинские затраты [32]:

- Затраты на антибиотикотерапию при адекватном ответе;
- Стоимость дополнительной антибиотикотерапии;
- Затраты на лечение осложнений при успешной и неуспешной эмпирической терапии.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию использовали оптовые цены на препараты, рассчитанные путём прибавления к зарегистрированным предельным отпускным ценам производителя [38] (на момент 24.02.2018 г.) 10 % НДС и средневзвешенной оптовой надбавки по РФ в 11,845 % в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ ЦЭКМП [1]. В расчёты были взяты медианные значения. Для препаратов, не включённых в перечень ЖНВЛП, учитывали средние медианные цены в аукционах на период январь 2018 — декабрь 2018.

В табл. 7 указана стоимость препаратов и режимы терапии сравниваемыми препаратами. Данные о стоимости препарата цефтолозан+тазобактам получены от производителя — использовали цену, планируемую к регистрации с учётом 10 % НДС и средневзвешенной оптовой надбавкой по РФ в 11,845 %. Для препаратов, представленных на рынке в разных дозировках и разных упаковках, стоимость упаковки не указана, приведена средняя стоимость указанного количества препарата.

Частота осложнений была экстраполирована для режимов адекватно и неадекватно подобранной терапии из работы Mosdell DM, et al. [27] и приведена в табл. 8. Затраты на лечение осложнений учитывали, используя данные о стоимости одного законченного случая согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках ТФОМС по г. Москва за 2018 г. (табл. 9).

Таблица 8

Процент осложнений у больных с перитонитом при адекватно и неадекватно подобранной терапии, %

Осложнение	Частота при адекватно подобранной терапии	Частота при неадекватно подобранной терапии
Инфицирование послеоперационной раны	14,40	26,50
Абсцесс брюшной полости	10,50	34,50
Повторная операция	13,90	36,70
Пневмония	7,40	16,20

Таблица 9

Стоимость законченного случая согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках ТФОМС г. Москва на 2018 г.

Название	Стоимость
Абсцесс брюшной полости	63 572,13
Инфекция кожи и подкожной клетчатки	62 014,17
Перитонит с открытым вмешательством (однократным)	158 200,04
Перитонит с лапароскопическим вмешательством (более одного вмешательства)	324 529,59
Пневмония	50 790,36

Ввиду различий в чувствительности и эффективности исследуемых ЛП проводили анализ «затраты-эффективность». В анализе «затраты-эффективность» учитывали прямые затраты на лечение оИАИ и сопутствующих осложнений. При оценке затрат на 1 вылеченного пациента определяли показатель отношения эффективности затрат CER (Cost-effectiveness Ratio), рассчитанный по формуле:

$$CER = \frac{DC}{Ef}$$

где: CER — показатель соотношения затрат и эффективности;
DC — прямые лекарственные затраты;
Ef — эффективность анализируемого режима терапии.

Анализ чувствительности проводился при использовании в качестве изменяемых входных параметров цены на препарат цефтолозан+тазобактам, чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к цефтоло-

зан+тазобактаму. Анализ чувствительности проводили как для результатов анализа «затраты-эффективность», так и для результатов анализа «влияния на бюджет».

Анализ чувствительности КЭИ по цене

Согласно проведенному анализу чувствительности, препарат цефтолозан + тазобактам является фармакоэкономически доминирующим по сравнению меропенемом и цефтазидим+авибактамом. Данный результат исследования остаётся стабильным при повышении цены на цефтолозан+тазобактам на 58 % по сравнению с цефтазидим+авибактамом и на 100 % по сравнению с меропенемом.

Цефтолозан+тазобактам становится фармакоэкономически более предпочтительным по сравнению с цефтазидимом и цефепимом при понижении цены на 5 и 22 %. Препарат цефтазидим и цефепим сохраняют фармакоэкономическое доминирование над всеми препаратами сравнения при повышении цены до 117 и 208 %, соответственно. Цефтазидим+авибактам становится фармакоэкономически эффективным по сравнению с цефтолозан+тазобактамом при снижении цены до 49 %. Меропенем становится ФЭ эффективным при снижении цены на 945 %.

Анализ чувствительности КЭИ по эффективности

Фармакоэкономическое доминирование цефтолозана+тазобактама сохраняется при изменении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к ЛП цефтолозан+тазобактам на 24 % по сравнению с цефтазидимом+авибактамом, на 40 % по сравнению с меропенемом.

Фармакоэкономическое доминирование цефепима сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к ЛП цефепим на 9 % по сравнению с цефтолозаном+тазобактамом. Фармакоэкономическое доминирование цефтазидима по сравнению с цефтолозаном+тазобактамом сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 2 %.

Фармакоэкономическое доминирование цефтазидим+авибактама по сравнению с цефтолозан+тазобактамом сохраняется при снижении

чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 32 %. Фармакоэкономическое доминирование меропенема по сравнению с цефтолозан+тазобактамом сохраняется при снижении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* на 80 %.

Анализ чувствительности результатов КЭИ показал, что ФЭ доминирование цефтолозана+тазобактама над меропенемом и цефтазидимом+авибактамом сохраняется при изменении показателей, значительно превышающим диапазон ± 10 %, что свидетельствует о стабильности основных выводов исследования.

Результаты

При проведении расчётов было принято, что доли пациентов с адекватным и неадекватным ответом на антибиотикотерапию соответствовали частоте чувствительности и резистентности изолятов *P. aeruginosa* к антибиотикам. Частоту осложнений на успешной или неуспешной эмпирической терапии умножали на значения чувствительности и резистентности соответственно. Доля пациентов, нуждающихся в переходе на терапию спасения, равнялись проценту пациентов с неадекватной антибиотикотерапией. Результаты расчёта прямых медицинских затрат приведены в табл. 10.

Применение комбинированного препарата цефтолозан+тазобактам в качестве стартовой терапии в общей популяции пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, позволяет снизить прямые медицинские затраты на 1 законченный случай терапии пациента с оИАИ в сравнении с применением в начальной терапии меропенема — на 37 009 руб. (14,1 %), цефтазидим+авибактама — 30 987 руб. (12,1 %). Применение цефепима и цефтазидима экономичнее на 20 373 руб. (-10,0 %) и 12 662 руб. (-6,0 %) соответственно.

Как было отмечено в материалах и методах, в качестве критерия эффективности использовали выживаемость на конец курса лечения, %. Единицей эффективности был 1 выживший успешно вылеченный пациент. Летальность среди пациентов с оИАИ, вызванными любыми штаммами *P. aeruginosa*, была рассчитана с учётом чувствительности *P. aeruginosa*

Таблица 10

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Препараты сравнения	Антибиотикотерапия при адекватном ответе, руб.	Дополнительная антибиотикотерапия в случае неадекватного ответа, руб.	Затраты на лечение осложнений, руб.	Всего прямые медицинские затраты, руб.	Разница в руб.	Разница в %
Цефтолозан+тазобактам	62 084	21 077	141 818	224 979	-	-
Цефепим	6 188	31 376	167 042	204 606	-20 373	-10,0
Цефтазидим	2 147	34 784	175 387	212 317	-12 662	-6,0
Цефтазидим+авибактам	71 675	27 280	157 011	255 966	30 987	12,1
Меропенем	7 110	47 746	207 132	261 987	37 009	14,1

к препаратам сравниваемых режимов терапии и данных исследования Carmeli Y, et al. [36]. Стоимость года терапии сравниваемыми режимами была рассчитана выше (табл. 10). Исходя из этого рассчитывали стоимость 1 сохранённой жизни при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, с учётом антибиотикорезистентности. Результаты расчётов приведены в табл. 11.

Применение препарата цефтолозан+тазобактам позволит добиться снижения стоимости года сохранённой жизни (коэффициента «затраты-эффективность») в сравнении с комбинацией цефтазидим+авибактам — на 16 %, меропенемом — на 28 %, что обусловлено большей эффективностью комбинации цефтолозан+тазобактам в выделенной целевой группе и ассоциированной с этим меньшей летальностью. Коэффициент «затраты-эффективность» для цефтазидима и цефепима ниже по сравнению с Ц+Т на 6 и 1 % соответственно.

Исходя из рассчитанной средневзвешенной летальности пациентов, получавших сравниваемые режимы антибиотикотерапии, определили число сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов. В случае успешной антибиотикотерапии число лет сохранённой жизни для каждого пациента в среднем составит 23,5 года (разность между средней продолжительностью жизни в РФ в 2018 году по данным Росстата и среднему возрасту пациентов с осложнёнными ИАИ) [19]. В табл. 12 приведены результаты расчёта числа сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов общей группы с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*. В табл. 13 также приведены результаты расчёта числа койко-дней при использовании различных режимов терапии.

Таким образом, терапия цефтолозаном+тазобактамом позволит сохранить жизни 876 из 1 000 пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, что на 10 % больше, чем при терапии меропенемом [42].

Таблица 11

Результаты анализа «затраты-эффективность» антибиотикотерапии оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*

Сравниваемые препараты	Прямые медицинские затраты на 1 случай лечения, руб.	Выживаемость, %	Коэффициент «затраты-эффективность» (CER), руб.	ΔCER vs цефтолозан+тазобактам, руб.	ΔCER vs цефтолозан+тазобактам, %
Цефтолозан+тазобактам	224 979	87,61	256 796		
Цефепим	204 606	84,63	241 754	-15042	-6
Цефтазидим	212 317	83,65	253 818	-2978	-1
Цефтазидим+авибактам	255 966	85,82	298 268	41472	16
Меропенем	261 987	79,90	327 877	71081	28

Таблица 12

Число сохранённых лет жизни на 1 000 пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*

Режим терапии	Число спасённых пациентов	Дополнительное число выживших при использовании препарата цефтолозан + тазобактам	Число сохранённых лет жизни при использовании препарата цефтолозан + тазобактам
Цефтолозан + тазобактам	876		
Цефепим	846	30	699
Цефтазидим	836	40	931
Цефтазидим-авибактам	858	18	421
Меропенем	799	77	1811

Таблица 13

Число койко-дней в стационаре и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Режим терапии	Средневзвешенное число дней пребывания в стационаре		Средневзвешенное число дней пребывания в ОРИТ	
	дни	разница	дни	разница
Цефтолозан + тазобактам	8,28	-	3,12	-
Цефепим	8,95	0,67	3,77	0,65
Цефтазидим	9,18	0,90	3,98	0,86
Цефтазидим-авибактам	8,69	0,41	3,51	0,39
Меропенем	10,03	1,75	4,79	1,67

Согласно проведённым расчётам, успешная эмпирическая терапия препаратом цефтолозан+тазобактам позволит сократить средневзвешенное число койко-дней в стационаре и ОРИТ из расчёта на 1 случай оИАИ в сравнении с цефепимом — на 0,67 и 0,65 соответственно, цефтазидимом — на 0,90 и 0,86 соответственно, цефтазидим+авибактамом — на 0,41 и 0,39 соответственно, меропенемом — на 1,75 и 1,67 соответственно. Таким образом, успешная терапия цефтолозаном+тазобактамом является стационар-сберегающей технологией.

- Полученные результаты устойчивы при повышении цены на цефтолозан+тазобактам на 58 % при сравнении с цефтазидим+авибактамом и на 100 % при сравнении с меропенемом
- Цефтолозан+тазобактам становится фармакоэкономически более предпочтительным по сравнению с цефтазидимом и цефепимом при понижении цены на цефтолозан+тазобактам на 5 и 22 % соответственно

- Фармакоэкономическое доминирование цефтолозана+тазобактама сохраняется также при изменении чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к цефтолозан+тазобактаму на 24 % при сравнении с цефтазидимом+авибактамом и на 40 % при сравнении с меропенемом.

Анализ чувствительности результатов КЭИ показал, что ФЭ доминирование цефтолозана+тазобактама над меропенемом и цефтазидимом+авибактамом сохраняется при изменении показателей, значительно превышающим диапазон ± 10 %, что свидетельствует о стабильности основных выводов исследования.

Анализ «влияния на бюджет» рассчитывался на общую популяцию пациентов с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, 33 578 человек. Результаты анализа «влияния на бюджет» приведены в табл. 14—15.

Таблица 14

Анализ «влияния на бюджет» программы ПГГ 2020–2022 гг.

Лекарственный препарат	2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.	% пациентов, получающих данный вариант терапии	Затраты на закупку ЛП, руб.
Цефтолозан+тазобактам	0	0	5	377 716 982	8	604 347 172	12	906 520 758
Цефепим	37,3	2 562 607 145	37	2 541 996 364	37	2 541 996 364	37	2 541 996 364
Цефтазидим	25,4	1 810 814 305	25	1 782 297 544	25	1 782 297 544	25	1 782 297 544
Цефтазидим+авибактам	0	0	1	85 948 270	3	257 844 809	5	429 741 349
Меропенем	37,3	3 281 286 689	32	2 815 044 880	27	2 375 194 118	21	1 847 373 203
Влияние на бюджет за каждый отдельный год*, руб.	7 654 708 138		7 603 004 040		7 561 680 006		7 507 929 217	

Таблица 15

Результаты анализа «влияния на бюджет» на 3-летнем горизонте

Год	Затраты на вариант терапии по сценарию:		Разница затрат		Количество пациентов, дополнительно пролеченных с учётом экономии средств
	№1 «Без цефтолозан+тазобактам на рынке», руб.	№2 «С цефтолозан+тазобактам на рынке», руб.	Абс., руб.	%	Сценарий №2 «С цефтолозан+тазобактам в ПГГ»
1-й год (2020)	7 654 708 138	7 603 004 040	-51 704 098	-0,7	230
2-й год (2021)	7 654 708 138	7 561 680 006	-93 028 132	-1,2	413
3-й год (2022)	7 654 708 138	7 507 929 217	-146 778 921	-1,9	652
За три года	22 964 124 415	22 672 613 263	-291 511 151	-1,3	1 296

Применение комбинации цефтолозан+тазобактама с достижением доли рынка 12 % в течение трёх лет позволяет снизить нагрузку на бюджет в сравнении со сценарием «Без ЛП цефтолозан+тазобактама на рынке» на 291 511 151 руб. (1,3 %) за 3 года. Данная экономия позволит дополнительно обеспечить терапией ЛП цефтолозан+тазобактамом 1 296 человек в течение 3 лет.

Анализ чувствительности АВБ по цене показал, что полученные результаты устойчивы:

- к возрастанию цены на цефтолозан+тазобактам до 56 %;
- к возрастанию цены на цефтазидим+авибактам до 134 %;
- к снижению цены на меропенем до 13 %.

Полученные результаты индифферентны к возрастанию цены на цефепим и цефтазидим ввиду незначительного изменения долей рынка.

При колебании численности популяции с оИАИ, вызванными *P. aeruginosa*, от -10 % до +10 % ежегодно, влияние на бюджет включения цефтолозан+тазобактама колеблется от 262 360 036 до 320 662 267 руб. Среднее значение экономии за 3 года в 1,3 % остаётся неизменным.

Заключение

Схема цефтолозан+тазобактам (Зербакса®) при лечении оИАИ, вызванных *P. aeruginosa*, является предпочтительной с точки зрения фармакоэкономического анализа по сравнению с препаратами, используемыми в рутинной практике при лечении оИАИ в России, ввиду более высокой эффективности и меньших ассоциированных прямых медицинских затрат, в том числе по сравнению с препаратом класса новых ингибиторов β-лактамаз/β-лактамаз — цефтазидим + авибактам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Хачатрян Н.Н. — анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 1854-0958

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

Хачатрян Нана Николаевна

ORCID ID: 0000-0003-1109-6864

SPIN-код: 4195-5610

д. м. н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 1854-0958

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

Khachatryan Nana

ORCID ID: 0000-0003-1109-6864

SPIN-code: 4195-5610

MD, professor, Professor of the department of Surgical Diseases and Clinical Angiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Литература / References

1. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», —2016. — 27С. [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzh et v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. Moscow: FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi», 2016. (In Russ).]

2. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β-lactam/β-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:266-271.

3. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5350-7. DOI: 10.1128/AAC.00049-14

4. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1183-92. DOI: 10.1093/jac/dks523
5. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;53(9):3782-92. DOI: 10.1128/AAC.00837-08. Epub 2009 Jul 6.
6. Laxminarayan R, Brown GM. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use. *J Environ Econ Manage.* 2001;42:183-206. DOI: 10.1006/jeeem.2000.1156
7. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4943-4960. DOI: 10.1128/AAC.00296-11
8. Qin X, Tran BG, Kim MJ, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 May;49(5):579-588. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010. Epub 2017 Mar 29.
9. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, piperacillin-tazobactam, and meropenem stratified by U.S. census divisions: results from the 2017 INFORM Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018;62(12):e01587-18. DOI: 10.1128/AAC.01587-18
10. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097
11. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;11(1):79-109. DOI: 10.1089/sur.2009.9930
12. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинико-экономической эффективности и безопасности лекарственного средства. — М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»; — 2016. — 27С [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva. Moscow: FGBU «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoi pomoshchi»; 2016. (In Russ).]
13. Stachyra T, Levasseur P, Pchereau MC, et al. In vitro activity of the β -lactamase inhibitor NX1104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(2):326-329. DOI: 10.1093/jac/dkp197
14. Takeda S, Naka T, Wakai Y. In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:826-830. DOI: 10.1128/AAC.00860-06
15. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):754-762. DOI: 10.1093/cid/ciw378. Epub 2016 Jun 16.
16. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 08.12.2017 N 1492 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2018 god i na planovyi period 2019 i 2020 godov» (In Russ).]
17. Zhanel GG, Lawson CL, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73(2):159-177. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>
18. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA.: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
19. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Балькина Ю.Е., и др. Осложненная интраабдоминальная инфекция в многопрофильном стационаре: экономический анализ существующей практики проведения антибактериальной терапии // *Фармакоэкономика: теория и практика.* — 2018. — Т.6. — №1. — С.13-23. [Gomon YM, Kolbin AS, Balykina YE, et al. Complicated intra-abdominal infection at multidisciplinary hospital: economics of real practice of antimicrobial treatment. *Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2018;6(1):13-23. (In Russ).] DOI: 10.30809/phe.1.2018.2
20. Chen M, Zhang M, Huang P, et al. Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(2):111-120. DOI: 10.1080/14787210.2018.1429912
21. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? A commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011;16(3):115-126. DOI: 10.1186/2047-783x-16-3-115
22. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011–2012). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6305-6310. DOI: 10.1128/AAC.01802-13
23. Kotra LP, Mobashery S. β -Lactam antibiotics, β -lactamases and bacterial resistance. *Bulletin de l'Institut Pasteur.* 1998;96:139-150.
24. Li H, Estabrook M, Jacoby GA, et al. In vitro susceptibility of characterized β -lactamase-producing strains tested with avibactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1789-1793. DOI: 10.1128/AAC.04191-14
25. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2017. — Т.19. — №1. — С.37-41. [Edelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017;19(1):37-41. (In Russ).]
26. Edelsberg J, Berger A, Schell S, et al. Economic Consequences of Failure of Initial Antibiotic Therapy in Hospitalized Adults with Complicated Intra-Abdominal Infections. *Surgical infections.* 2008;9(3):335-347. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2006.100>
27. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991 Nov;214(5):543-9. DOI: 10.1097/0000658-199111000-00001
28. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин и др. — Н.Новгород, — 2012. — 84с. [Natsional'naya kontseptsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, i informatsionnyi material po ee polozheniyam / V.I. Pokrovskii, V.G. Akimkin i dr. N.Novgorod. 2012. (In Russ).]
29. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование Эргини // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2016. — Т.61. — №5-6. — С.32-42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotics and chemotherapy.* 2016;61(5-6):32-42. (In Russ).]
30. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль дорипенема в лечении тяжёлых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия // *Онкология, гематология и радиология.* — 2014. — Т.37. — №2. — С.12-19. [IN Petukhova, NV Dmitriyeva. Doripenem in severe hospital infections. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya.* 2014;37(2):12-19. (In Russ).]
31. Miller B, Popejoy MW, Hershberger E, et al. Characteristics and Outcomes of Complicated Intra-abdominal Infections Involving *Pseudomonas aeruginosa* from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Ceftolozane-Tazobactam Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20;60(7):4387-90. DOI: 10.1128/AAC.03074-15
32. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Ceftolozane-Tazobactam Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from

U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;71(7): e00465-17. DOI: 10.1128/AAC.00465-17

33. Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam) FDA Summary Review. P.5 Accessed: March 5, 2015.

34. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т.19. — №2. — С.84-90. URL: <http://map.antibiotic.ru> [Kuz'menkov AYu, Trushin IV, Avramenko AA, et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017;19(2):84-90. (In Russ).]

35. Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2018. — Т.20. — № 3. — С.164-171. [Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2018;20(3):164-171. (In Russ).]

36. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1127-1132. DOI: 10.1001/archinte.159.10.1127

37. Guilbart M, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia*. 2016 Jul; 117(1):66-72. DOI: 10.1093/bja/aew117

38. Государственный реестр предельных отпускных цен. Поиск проводился 24.02.2019 [Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen. Poisk provodilsya 24.02.2019] Ссылка: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

39. Vimalanand Prabhu, Jason Foo, Harblas Ahir, Eric Sarpong & Sanjay Merchant (2017): Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the UK, *Journal of Medical Economics*. 2017.

40. Vimalanand Prabhu, Jason Foo, Harblas Ahir, Eric Sarpong & Sanjay Merchant (2017): Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus

metronidazole versus piperacillin/tazobactam as initial empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on pathogen distributions drawn from national surveillance data in the United States (2017) 6:107.

41. Mensa J, Barberan J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):78-100.

42. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*. 2017;18(1):1-76. DOI: 10.1089/sur.2016.261.

43. European Association of Urology Guidelines. 2017 edition. http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf

44. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12(29):1-34.

45. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tractinfection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314-320. DOI: 10.1016/j.eimce.2017.03.021

46. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>

47. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ, 2001. URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf, дата обращения 30 октября 2018 г. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Global'naya strategiya VOZ po sderzhivaniyu ustoichivosti k protivomikrobnym preparatam. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Zheneva, VOZ, 2001. (In Russ).]

48. Голуб А.В., Козлов Р.С. Цефтолозан+тазобактам — новый игрок на поле борьбы с полирезистентными возбудителями // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2018. — Т.20. — №4. — С.354-261. [Golub AV, Kozlov RS. Ceftolozane/tazobactam — the “new player” in a battle against multiresistant pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2018;20(4):354-261. (In Russ).]



ЗЕРБАКСА® цефтолозан/тазобактам

Для лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями,
вызванными резистентными штаммами синегнойной палочки
и БЛРС-продуцирующими энтеробактериями¹*

Препарат ЗЕРБАКСА® является комбинацией нового высокоактивного в отношении синегнойной палочки цефалоспорины (цефтолозана) и изученного ингибитора бета-лактамаз (тазобактама)²

Препарат ЗЕРБАКСА® показан для лечения следующих инфекций у взрослых:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом).¹

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата Зербакса®, регистрационный номер – ЛП-005085

Название препарата: Зербакса®.

Международное непатентованное или группировочное наименование: цефтолозан + [тазобактам].

Лекарственная форма: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к цефалоспориным; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любой другой антибиотик бета-лактамовой группы (например, пенициллины или карбапенемы).

Особые указания: возможно развитие тяжелых и в редких случаях летальных реакций гиперчувствительности; у пациентов, принимавших цефтолозан + тазобактам (ЦТ), наблюдалось снижение функции почек; режим дозирования необходимо корректировать с учетом функции почек; ограниченность клинических данных (иммунокомпрометированные пациенты и пациенты с тяжелой нейтропенией были исключены из клинических исследований); данные по клинической эффективности у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и с осложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей ограничены; при применении ЦТ были зарегистрированы случаи антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита; применение ЦТ может способствовать избыточному росту нечувствительных микроорганизмов; ЦТ не активен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом; при применении ЦТ возможен положительный результат прямого антиглобулинового теста; в каждом флаконе препарата содержится 10,0 ммоль (230 мг) натрия, это следует учитывать при лечении пациентов, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями (≥3% в объединенных исследованиях 3-й фазы) у пациентов, принимавших ЦТ, были тошнота, головная боль, запор, диарея и лихорадка, которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести. Ниже перечислены частые нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований: тромбоцитоз, гипокалиемия, бессонница, тревога, головная боль, головокружение, снижение артериального давления, тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, сыпь, лихорадка, реакции в месте введения, повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы).

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия.

Данный материал предоставлен MSD в России и предназначен только для специалистов сферы здравоохранения.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

* оИИА – осложненные интраабдоминальные инфекции; оИМП – осложненные инфекции мочевыводящих путей.



ООО «МСД Фармасьютикалс». 119021, Россия,
г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru
RU-ZER-00015 04.2019

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зербакса. Регистрационный номер ЛП – 005085 28.09.2018

2. Snyderman D. R., McDermott L. A., Jacobus N. V. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (2): 1218–1223.

Фармакология особых популяций: крайний возраст

Романов Б.К.¹, Зырянов С.К.²

¹ — ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Аннотация. В статье представлены определение, история развития в России, основные положения, проблемы и перспективы развития фармакологии крайних возрастов. Показаны особенности номенклатуры лекарственных средств и применимость различных лекарственных форм в различные возрастные периоды. Даны рекомендации по рациональному применению лекарственных средств у пациентов особых популяций — крайних возрастов. Указаны риски ответственного самолечения и полифармакологии. Представлены данные международного мониторинга безопасности лекарственных средств у пациентов крайних возрастов. Статья адресована фармакологам, клиническим фармакологам, разработчикам лекарственных средств и врачам лечебных специальностей.

Ключевые слова: фармакология; клиническая фармакология; лекарственное средство; крайний возраст; дети; пожилые

Для цитирования:

Романов Б.К., Зырянов С.К. Фармакология особых популяций: крайний возраст // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.70—74. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10074.

Pharmacology in special populations: extreme age

Romanov BK¹, Zyryanov SK²

¹ — Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. The article deals the definition, history of development in Russia, the main provisions, problems and prospects of development of pharmacology of extreme ages. The features of the nomenclature of medicines and the applicability of different dosage forms in different age periods are shown. Recommendations on rational use of medicines in patients of special populations — extreme ages are given. The risks of responsible self-treatment and polypharmacology are indicated. The data of international monitoring of drug safety in patients of extreme ages are presented. The article is addressed to pharmacologists, clinical pharmacologists, drug developers and doctors of medical specialties.

Keywords: pharmacology; clinical pharmacology; drugs; extreme age; children; elderly

For citations:

Romanov BK, Zyryanov SK. Pharmacology in special populations: extreme age. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:70—74. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10074.

Введение

На 1 января 2019 г. население России составляло 146,5 млн человек, из них 15,2 % в возрасте до 15 лет и 13 % от 65 лет и старше [1]. Таким образом, российская популяция «крайних» возрастов (до 15 лет и старше 65 лет) в настоящее время может быть оценена примерно в четверть населения страны. Для этой особой популяции характерны высокие уровни заболеваемости, обращения за медицинской помощью, потребления лекарственных средств и связанных с этим проблем, что делает актуальным и важным особое внимание к ней фармакологов, врачей, фармацевтической отрасли и регуляторов.

Фармакология крайних возрастов — это изучение особенностей взаимодействия лекарственных веществ с биологическими мишенями в организме

молодых и пожилых экспериментальных моделей и людей (для общей фармакологии) и обоснование принципов рационального выбора лекарственных средств у детей и пожилых пациентов (для клинической фармакологии).

Первые отдельные работы на русском языке об особенностях действия лекарственных веществ на организм человека и животных в различных возрастных группах были опубликованы более 100 лет назад основоположником отечественной фармакологии *Кравковым Николаем Павловичем* (1865 — 1924), 25 лет возглавлявшим кафедру фармакологии Военно-медицинской академии [2]. Эти особенности также представили в ряде своих научных работ ученики научной школы *Кравкова Н.П.* — *Аничков С.В., Граменицкий М.И., Шкаверга Г.Л., Николаев М.Н., Кузнецов А.И., Сентюрин Б.С., Закусов В.В., Вальдман В.А.* и их последователи [3—5].

Педиатрическая фармакология

Основоположником отечественной педиатрической фармакологии (и токсикологии) можно считать академика АМН СССР *Владимира Моисеевича Карасика* (1894 — 1964), положившего изучение особенностей действия лекарств в различные периоды развития организма в основу научной проблематики кафедры фармакологии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), которую он организовал в 1934 г. и которую возглавлял до 1964 г.

В 1983 г., по инициативе ректора ЛПМИ *Тимоевской Г.А.* (1921 — 1985) и *Марковой И.В.* (1923 — 2010) — ученицы *Карасика В.М.*, возглавлявшей его кафедру в 1964 — 1988 гг., было принято решение о создании в ЛПМИ второй в СССР кафедры клинической фармакологии, которая стала первой педиатрической кафедрой этого профиля. Эту кафедру организовал и до 1995 г. возглавлял ученик *Карасика В.М.* и *Марковой И.В.* — *Гусель Вильям Анатольевич*.

Фармакологам и педиатрам нашей страны хорошо известны учебники и руководства *Марковой Ирины Валерьевны*, вся творческая жизнь которой была посвящена разработке особенностей использования лекарственных средств в педиатрии [6—9].

Это «Справочник педиатра по клинической фармакологии» (1989) *Марковой И.В.* и *Гуселя В.А.*, а также учебник «Фармакология» (1979) для студентов педиатрических факультетов, опубликованный *Марковой И.В.* в соавторстве с *Салеевым Владимиром Николаевичем* (1928 — 1986), заведующим кафедрой фармакологии Ярославского медицинского института, и *Утешевым Борисом Сергеевичем* (1936 — 2003), который с 1982 г. заведовал кафедрой фармакологии педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института (с 2010 г. — РНИМУ им. Н.И. Пирогова); учебник «Фармакология» (1997) для студентов педиатрических факультетов, подготовленный *Марковой И.В.* в соавторстве с *Неженцевым Михаилом Васильевичем* (1947 — 2014), ректором ЛПМИ (1991 — 1999), который с 1988 г. заведовал кафедрой фармакологии ЛПМИ, а также справочники, учебники и руководства по педиатрической фармакологии, подготовленные *Марковой И.В.* в соавторстве с *Михайловым Игорем Борисовичем*, который с 1995 г. заведовал кафедрой фармакологии ЛПМИ, а в настоящее время заведует курсом клинической фармакологии СПбГПМУ.

С 2014 г. кафедрой фармакологии ЛПМИ (в настоящее время — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики СПбГПМУ) руководили д. м. н. *Прошин Сергей Николаевич*, к. м. н. *Акимов Александр Анатольевич* (с 2016 г.) и к. м. н. *Галустян Анна Николаевна* (с 2017 г.).

Гериатрическая фармакология

Гериатрическая фармакология изучает особенности действия лекарственных средств на моделях и пациентах пожилого возраста [10—16].

Врачебная специальность «врач-гериатр» появилась в России благодаря активной позиции заведующего кафедрой гериатрии и геронтологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (с 1993 г. по 2014 г.), главного внештатного геронтолога Минздрава России (с 1995 г. по 2001 г.), главного редактора журнала «Клиническая геронтология» профессора *Лазебника Леонида Борисовича* (род. 1941).

Особая роль в развитии гериатрической фармакологии (и хрономедицины) в нашей стране принадлежит *Заславской Рине Михайловне* (род. 1926), председателю секции клинической геронтологии и гериатрии Московского научно-практического общества терапевтов. Заседания секции врачей-геронтологов, долгие годы проходившие под председательством *Рины Михайловны* в ГКБ № 60 Департамента здравоохранения г. Москвы, были неординарным явлением, далеко выходящим за рамки обычных врачебных конференций, формирующим развитие в нашей стране подходов к рациональному применению лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста при широком круге нозологических форм.

С 1997 г. важную роль в развитии гериатрической клинической фармакологии в нашей стране играют две кафедры — кафедра болезни старения ФДПО (заведующая — главный внештатный геронтолог Минздрава России, профессор *Ткачёва Ольга Николаевна*) и кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова (заведующая — профессор *Шостак Надежда Александровна*) на базе Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ, в 2011 г. вошедшего в структуру РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и на базе ревматологического центра ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы («Первая Градская больница»), которым многие годы руководила главный ревматолог Москвы *Коган Клара Марковна*.

Эти центры, а также НИИ ревматологии РАН, которым долгие годы руководила академик РАМН *Насонова Валентина Александровна* (1923 — 2011), также играют важную роль в развитии подходов к рациональной фармакотерапии системных заболеваний у гериатрических пациентов.

Специалисты НИИР им. В.А. Насоновой — *Насонов Евгений Львович*, *Балабанова Римма Михайловна*, *Алексеева Людмила Ивановна* и др. способствовали появлению в России большого количества новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения болезней у пожилых людей.

Крупные школы гериатрической клинической фармакологии были сформированы в Волгограде

главным внештатным специалистом клиническим фармакологом Минздрава России, академиком РАН *Петровым Владимиром Ивановичем*, а также в Рязани (профессором *Якушиным Сергеем Степановичем*) и в других регионах страны.

Центры развития фармакологии крайних возрастов в России

В настоящее время фармакологией и клинической фармакологией крайних возрастов активно занимаются сотрудники кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заведующий — *Романов Борис Константинович*) и кафедры общей и клинической фармакологии РУДН (заведующий — *Зырянов Сергей Кенсаринович*) [17]. Ведущими медицинскими организациями данного профиля в России являются ЦКБ с поликлиникой УДП России, РДКБ и РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НМИЦ здоровья детей, ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и другие медицинские и научные центры страны.

Основные проблемы и перспективы фармакологии крайних возрастов

Влияние возраста на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ обусловлено факторами общего и частного (индивидуального) характера. В зависимости от возраста (общий фактор) могут изменяться прежде всего фармакокинетические параметры лекарственных средств. Выделяют две категории крайних возрастов пациентов — дети и пожилые люди (65-74 года — «молодые пожилые», 75-85 лет — «старые пожилые», свыше 85 лет — «очень пожилые»), для которых устанавливают особые режимы дозирования лекарственных препаратов.

Фармакодинамические свойства лекарственных средств в меньшей степени связаны с возрастом пациента, а проведение дополнительных клинических исследований в отдельных возрастных категориях (особенно у детей) является существенным бременем для разработчиков и держателей регистрационных удостоверений. Поэтому во всех странах мира регистрируется крайне мало отдельных средств для пожилых людей и особенно для детей. В 2019 г. в Государственном реестре лекарственных средств России было зарегистрировано всего 72 лекарственных средства (из 53,5 тысяч) с указанием «для детей» под 54 торговыми наименованиями, из них только 2 препарата официально разрешены для применения у детей до 1 месяца. Для расширения возрастной категории пациентов для препаратов с уже утвержденными показаниями (кроме вакцин) — обычно используют «4-ступенчатый» дизайн исследований: взрослые / дети 12-18 лет / дети 6-12 лет / дети 2-6 лет / дети в возрасте двух и менее лет.

По оценкам экспертов ВОЗ, для 75 % детских заболеваний не существует специальных педиатрических лекарственных препаратов, а более 50 % лекарственных препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей или их назначают не по «разрешённым» показаниям («off-label»). Исключение делается для детей, лечение которых предъявляет особые требования не столько к самому лекарственному веществу, сколько к его лекарственной форме. У детей предпочтительнее использовать жидкие лекарственные формы, которые им легче принимать или которые можно добавлять в пищу при кормлении ребенка. Матрица оптимальных лекарственных форм для детской популяции была предложена п. IX Протокола 61-го заседания Рабочей группы ЕАЭК по лекарственным средствам 23-24 апреля 2019 г. (табл. 1 содержит исправленный авторами вариант).

Индивидуальные факторы (изменения массы тела и его компартментов, активность ферментов и транспортных систем, проницаемость тканевых барьеров и др.), влияющие на фармакокинетические параметры (всасывание, транспорт, распределение, метаболизм, выведение) у детей и у пациентов пожилого возраста, в большинстве случаев требуют изменения дозировки в сторону уменьшения. Число таких факторов чрезвычайно велико. Не следует пытаться решить такую сложную проблему самостоятельно или эмпирически. Не существует универсальных правил расчёта дозы, которые могли бы гарантировать эффективность и безопасность применения любых препаратов у детей (особенно у недоношенных новорождённых) и у пожилых пациентов.

Правильно назначить зарегистрированный препарат врач может только с учётом точного соблюдения требований инструкции по применению, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций [18, 19].

Рациональный индивидуальный подход заключается в расчёте дозировки и режима применения на основе знаний фармакокинетики с поправкой на ожидаемую ответную реакцию и особенности пациента. Такими знаниями и опытом располагают только врачи, поэтому родителям или родственникам пациентов не следует пытаться самостоятельно назначать лечение и определять режим применения. Это может привести к печальным последствиям.

На 16 июня 2019 г. база данных Упсальского Центра международного мониторинга безопасности лекарственных средств Vigibase включала 20 270 500 записей о случаях нежелательных реакций на лекарственные средства за 50 лет наблюдения, из них 14 475 230 записей с установленным возрастом пациентов, в том числе более половины случаев (57,5 %) — у пациентов крайних возрастов.

Наиболее частой причиной побочного действия у детей являются противомикробные средства

Таблица 1

Применимость лекарственных форм (ЛФ) в педиатрии

Возрастные группы и пути введения Лекарственные формы	Недоношенные ново- рождённые	Доношенные новорождён- ные (0-27 дней)	Младенцы и ясельная группа (28 дней — 23 месяца)	Дети		Подростки (12-14 и до 18 лет)
				(2-5 лет)	(6-11 лет)	
Пероральный путь введения						
Таблетки	1	1	1	3	4	5
Жевательные таблетки	1	1	1	3	5	5
ЛФ для рассасывания	1	2	3	4	5	5
Капсулы	1	1	1	2	4	5
Раствор/Капли	2	4	5	5	4	4
Эмульсия/Суспензия	2	3	4	5	4	4
Шипучие ЛФ	2	4	5	5	4	4
Порошки	1	2	2	4	4	5
Назальный путь введения						
Раствор/Капли	3	4	4	4	4	4
Мягкие ЛФ (мази и др.)	2	3	3	4	4	4
Ректальный путь введения						
Суппозитории	4	5	5	4	3	2
Ректальные клизмы	5	4	4	3	3	2
Ректальные капсулы	2	3	4	4	4	3
Наружный/трансдермальный путь введения						
Жидкие ЛФ	4	4	4	5	4	4
Мягкие ЛФ	4	4	4	5	5	5
Трансдермальный пластырь	1	2	2	4	4	5
Парентеральные пути введения						
Раствор для в/в введения	5	4	4	4	4	3
Раствор для в/м введения	3	3	3	4	4	3
Раствор для п/к введения	4	4	4	4	4	3
Насосная система	5	4	4	4	4	3
Ингаляционный путь введения						
Небулайзер	2	3	4	5	4	3
Дыхательный ингалятор/спейсер	1	3	4	5	4	4
Порошковый ингалятор	1	1	3	4	5	5
Глазные лекарственные формы						
Глазные капли	3	4	4	4	5	5
Мягкие ЛФ	2	3	4	4	4	4

Примечания: 1 — ЛФ не применима; 2 — ЛФ применима, но с определёнными сложностями; 3 — возможно применима, но не предпочтительна; 4 — ЛФ вполне применима; 5 — ЛФ предпочтительна.

системного действия (61,6 %); средства, регулирующие функции нервной системы (13,2 %), и средства для лечения заболеваний кожи (10,5 %). У пожилых пациентов — средства для лечения опухолевых и иммунных заболеваний (22,4 %), сердечно-сосудистые средства (19,5 %) и средства, регулирующие функции нервной системы (16,5 %).

Дополнительным фактором риска для пациентов детского и пожилого возраста является полифармакология — одновременное применение нескольких лекарственных средств. Количество пациентов с проявлениями побочных действий возрастает от примерно 10 %, когда принимается один препарат, до почти 100 %, если больной принимает одновременно 10 ле-

карственных средств. Перспективы развития фармакологии крайних возрастов определяются ожидаемыми демографическими изменениями — к 2050 г. доля лиц старше 65 лет в мире может увеличиться с 11 до 22 %, а к 2100 г. — до 32 % и ростом соматической и психической коморбидности населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Участие авторов. Романов Б.К., Зырянов С.К. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романов Борис Константинович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Romanov@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0001-5429-9528

SPIN-код: 8453-9166

д. м. н., доцент, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 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

Romanov Boris

Corresponding author

e-mail: Romanov@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0001-5429-9528

SPIN-code: 8453-9166

MD, Assoc. Prof., Deputy General Director for Science Research of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, 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

Литература / References

1. База данных Отдела народонаселения при Департаменте по экономическим и социальным вопросам ООН. [Database of the Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of The UN. (In Russ).] Режим доступа: https://countrymeters.info/ru/Russian_Federation.
2. Шабанов П.Д. Вклад Н.П. Кравкова в развитие общей, возрастной, эволюционной и клинической фармакологии (к 150-летию со дня рождения) // *Педиатр*. — 2015. — Т.6. — №2. — С.114-125. [Shabanov PD. The contribution of N.P. Kravkov in the development of general, developmental, evolutionary and clinical pharmacology (to 150-th anniversary from birthday). *Pediatrician*. 2015;6(2):114-125. (In Russ).]
3. Карасик В.М. Проблемы возрастной фармакологии — Сборник трудов Юбилейной сессии, Ленинград, 09-11 сентября 1945 г. Медгиз. 1947. — С.166-174. [Karasik VM. Problems of age pharmacology — Proceedings of the Jubilee session, Leningrad, 09-11 September 1945. Medgiz. 1947:166-174. (In Russ).]
4. Карасик В.М. Возрастная фармакология. — в кн.: Руководство по фармакологии, гл. VIII. — М.: Медгиз, 1961. 86 с. [Karasik VM. Age-related pharmacology — Pharmacology manual, CH. VIII. Moscow: Medgiz, 1961. (In Russ).]
5. Маркова И.В. Современные проблемы возрастной фармакологии // *Фармакология и токсикология*. — 1981. — Т.44. — №4. — С.494-499. [Markova IV. Modern problems of age pharmacology. *Pharmacology and toxicology*. 1981;44(4):494-499. (In Russ).]
6. Маркова И.В., Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии — ЛПМИ. — Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1989;317 с. [Markova IV, Gusel VA. Pediatrician's Handbook of clinical pharmacology — LPMI — L.: Medicine. Leningr. otd., 1989. (In Russ).]
7. Маркова И.В., Салеев В.Н., Утешев Б.С. Фармакология. Учебник. — М.: Медицина. 1979. 584 с. [Markova IV, Salyaev VN, Uteshev BS. Pharmacology. Textbook. Moscow: Medicine. 1979. (In Russ).]
8. Маркова И.В., Неженцев И.Б. Фармакология: Учебник для студентов педиатр. фак. мед. ин-тов. — СПб.: Сотис, 1997;468 с. [Markova IV, Nezhentsev IB. Pharmacology: Textbook for pediatrician students. SPb.: SOTIS, 1997. (In Russ).]
9. Маркова И.В., Михайлов И.Б. Современные лекарственные средства: справочник врача-педиатра. — М., СПб.: АСТ Сова, 2007; 543 с. [Markova IV, Mikhailov IB. Modern medicines: reference book of pediatrician. — М., SPb.: AST Sova, 2007. (In Russ).]
10. Макарова В.Г., Якушин С.С., Натальская Н.Ю. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в гериатрии. Практическое руководство / Рязань: 2004. [Makarova VG, Yakushin SS, Natal'skaya NYu. Basics of clinical

pharmacology and pharmacotherapy in geriatrics. Practical guide. Ryazan: 2004. (In Russ).]

11. Петров В.И. Гериатрическая фармакология // Вестник Волгоградского ГМУ. — 2011. — Т.37. — №1 — С.3-7. [Petrov VI. Geriatric pharmacology. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2011;37(1):3-7. (In Russ).]

12. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Фармакотерапия в гериатрической практике // *Фарматека*. — 2016. — Т.323. № 10. — С.26-34. [Konev YuV, Lazebnik LB. Pharmacotherapy in geriatric practice. *Pharmateca*. 2016;323(10):26-34. (In Russ).]

13. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии // *Клиническая геронтология*. — 2018. — Т.24. — №7-8. — С.32-39. [Leonova MV, Alimova EE. Clinical pharmacology in geriatrics. *Clinical gerontology*. 2018;24(7-8):32-39. (In Russ).]

14. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. *Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств*. — М.: 1988. [Lepakhin VK, Belousov YB, Moiseev VS. *Clinical pharmacology with the international nomenclature of medicine*. Moscow: 1988. (In Russ).]

15. Верлан Н.В. Опыт внедрения системы мониторинга безопасности лекарственных средств в геронтологии. Методические рекомендации. Иркутск: 2016. [Verlan NV. Experience in implementation of drug safety monitoring system in gerontology. Guidelines. Irkutsk: 2016. (In Russ).]

16. Абдулкадыров К.М. и др. Гериатрия. Руководство для врачей — Утверждено УМС ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России 25.04.2018 г. Москва, 2019. [Abdulkadyrov KM, et al. Geriatrics. A guide for physicians: Approved UMS of the «SPbGPMU». 25.04.2018, Moscow, 2019. (In Russ).]

17. Титова А.Р., Пастернак Е.Ю., Асеева И.Л. и др. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2015. — №2. — С.12-22. [Titova AR, Pasternak EYu, Aseckaya IL, et al. About the safety of antibacterial drugs used in Pediatrics. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2015;2:12-22. (In Russ).]

18. Кутехова Г.В., Журавлева Е.О., Дармостукова М.А. и др. Сигнальные сообщения в педиатрической практике // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2018. — Т.6. — №4. — С.180-186. [Kutekhova GV, Zhuravleva EA, Darmostukova MA, et al. Signaling messages in pediatric patients. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2018;6(4):180-186. (In Russ).]

19. Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Верстакова О.Л. и др. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2012. — №3. — С.40-43. [Syubaev RD, Engalycheva GN, Verstakova OL, et al. Expert criteria for preclinical safety assessment of drug therapy in elderly patients. Statements of the Scientific center of expertise of medical applications. 2012;3:40-43. (In Russ).]

Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике

Филиппова А.В.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Вербицкая Е.В.¹, Глаголев С.В.³, Поливанов В.А.⁴

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский государственный университет

³ — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

⁴ — Центр фармаконадзора, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

Аннотация. Моноклональные антитела — высокоэффективные лекарственные средства, совершившие прорыв в медицине. При оценке баланса «польза-риск» вопрос фармакобезопасности играет ключевую роль, тем не менее для моноклональных антител, с учётом их особенностей, этот вопрос остаётся изученным недостаточно. В статье представлена системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике, на основании анализа базы данных спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Отмечена большая настороженность российских практикующих специалистов в отношении риска развития туберкулёзных инфекций по сравнению с их зарубежными коллегами. Спонтанных сообщений о развитии новообразований и отклонений лабораторных показателей, по нашим данным, напротив, регистрируется меньше. Целесообразно обратить внимание практикующих специалистов на особенности работы с изолированными отклонениями в исследованиях и сохранить настороженность в отношении проблем безопасности моноклональных антител в целом. Важно продолжать наблюдение для характеристики отсроченных нежелательных реакций (НР) типа D.

Ключевые слова: моноклональные антитела; мониторинг безопасности; фармаконадзор

Для цитирования:

Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.75—84. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10075.

Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice

Philippova AV¹, Kolbin AS^{1,2}, Verbitskaya EV¹, Glagolev SV³, Polivanov VA⁴

¹ — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² — St. Petersburg State University

³ — Federal Service for the Supervision of Healthcare

⁴ — Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor

Abstract. Monoclonal antibodies are highly effective medications, which made a breakthrough in medicine. Taking into consideration the properties of monoclonal antibodies safety plays a key role in “risk-benefit” assessment. For monoclonal antibodies this remains studied insufficiently. The article presents a systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology, based on the database of spontaneous reports of the Federal Service for the Supervision of Healthcare. Specified greater alertness of Russian practitioners regarding the risk of developing tuberculosis infections in comparison to their foreign counterparts. Spontaneous reports of the development of neoplasms and deviations of laboratory tests, according to our data, on the contrary, are reported less. It is advisable to draw the attention of practitioners to the peculiarities of work with isolated deviations in laboratory tests and keep alert about the safety issues of monoclonal antibodies in general. It is important to continue monitoring to characterize delayed type D adverse drug reactions.

Keywords: monoclonal antibodies; safety monitoring; pharmacovigilance

For citations:

Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA. Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:75—84. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10075.

Введение

Основным направлением фармацевтической разработки последних лет стали биологические лекарственные средства — моноклональные антитела (МАБ) [1]. Первое МАБ (Muromonab-CD3) было зарегистрировано в 1992 г., что стало началом эпохи таргетных биологических препаратов. Так, в декабре 2014 г. на территории Соединенных Штатов Америки (США) было зарегистрировано 42 МАБ [2], а в 2018 г. — уже 80 [3]. Внедрение МАБ произвело переворот в различных областях медицины [4], в частности — с ингибиторами фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) ассоциируют выраженные успехи в лечении ревматологических заболеваний [5–7]. В то же время опыт их применения ограничен как сроками наблюдения, так и величиной экспозиции. Кроме того, механизм действия изучаемых лекарственных средств (ЛС) направлен на подавление иммунной системы. По данным литературы, манифестация основных проблемы безопасности МАБ характеризуется нежелательными реакциями типов В (иммунологические реакции), С (развитие новых заболеваний) и D (отсроченные, канцерогенные и тератогенные эффекты) [8]. С учётом указанных особенностей МАБ вопрос оценки рисков их применения представляет особую актуальность.

Цель

Целью настоящего исследования было проведение системной характеристики профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител.

Задачи

Для реализации указанной цели в исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Разработать критерии отбора материала, подготовить имеющийся материал для анализа выбранными методами;
2. На основании отобранного материала охарактеризовать профиль безопасности лекарственных средств моноклональных антител по показателям: частота, серьёзность, исходы и качественная характеристика нежелательных реакций;
3. Сделать выводы на основании полученных результатов.

Материалы

Работу выполняли в 2016 — 2019 гг. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование спланировано как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное.

В анализ была включена информация по безопасности применения ЛС международных непатентованных наименований: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, которая содержится в материалах спонсированных сообщений (СС). Авторы работали с анонимизированными данными, полученными по запросу от Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора за период 01.01.2009 — 08.05.2018 гг. Сведения о реализации указанных ЛС, необходимые для расчёта экспозиции, получены из базы данных IMS Health.

Методы

Информация по безопасности, полученная Росздравнадзором, была проанализирована и внесена в базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом задач настоящего исследования. Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [7]. Всем включённым в анализ случаям давалась оценка причинно-следственной связи, которую проводили направители СС, сотрудники Росздравнадзора и мы. Оценка причинно-следственной связи проведена с использованием классификации ВОЗ (WHO-UMC). В анализ включали СС, для которых причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон оценена как «возможная», «вероятная» или «определённая». Симптомы нежелательных реакций (НР) были закодированы с использованием стандартной аналитической системы кодирования, для этой цели был выбран Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)), версии 21.1 [9].

Расчёт экспозиции проводили по методике установленной суточной дозы, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), по формуле [10]:

$$P = \frac{m}{DDD} * 365$$

где: *P* — количество пациенто-лет;
m — масса действующего вещества во всех реализованных упаковках препарата,
DDD (Defined Daily Dose) — установленная суточная доза, принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств; это средняя поддерживающая суточная доза ЛС для взрослого человека массой тела 70 кг; может применяться для оценки и сравнительной оценки потребления ЛС на всех уровнях; позволяет сравнивать потребление ЛС одной группы между собой; является некоторой нормирующей единицей для проведения такого сравнения.

Серьёзными считали НР, приведшие к смерти, врождённым аномалиям или порокам развития, представлявшие угрозу жизни; требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [6]. Для определения частоты НР использовали классификацию ВОЗ: очень частые (возникающие более чем у 10 % пациентов); частые (1 — 10 %); менее частые (0,1 — 1 %); редкие (0,01 — 0,1 %); очень редкие (менее 0,01 %) [9].

Критерии включения

Спонтанные сообщения, содержащие информацию о применении ЛС адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт, зарегистрированные Росздравнадзором в период с 01.01.2009 по 08.05.2018 гг.

Критерии невключения

Спонтанные сообщения, не удовлетворяющие критериям валидности, дублирующие СС. Валидными считались СС, имеющие все критерии валидности: идентифицируемый репортер, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый лекарственный препарат, по меньшей мере одна подозреваемая НР. При отсутствии хотя бы одного из указанных критериев СС считалось невалидным [7].

Результаты

Всего за анализируемый период времени Росздравнадзором было зарегистрировано 1 510 первичных и повторных СС, содержащих информацию о НР при применении изучаемых МАБ. После исключения невалидных и дублирующих сообщений, а также совмещений информации в первичных и повторных сообщениях была получена информация о 1 217 случаях развития НР при применении изучаемых МАБ.

Для группы МАБ в целом, а также для каждого изучаемого ЛС был проведён расчёт экспозиции и частоты возникновения НР. В табл. 1 представлено количество зарегистрированных случаев, экспозиция и частота сообщений об НР при применении МАБ.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, самая высокая частота сообщений о НР зафиксирована у тоцилизумаба, самая низкая — у этанерцепта. Важно отметить, что для всех анализируемых МАБ частота сообщений о НР относится к градации «часто». Исключением является этанерцепт, частота сообщений о НР которого является «нечастой».

Такие же расчёты были проведены для определения частоты сообщений о серьёзных НР, результаты представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, для СС о серьёзных НР сохраняются те же тенденции, что и для СС о НР в целом: лидером по частоте

возникновения серьёзных НР является тоцилизумаб («часто»), в то время как ЛС с самой низкой частотой сообщаемости о серьёзных НР является этанерцепт («нечасто»).

Далее аналогичным образом был проведён подсчёт и оценка частоты репортирования критериев серьёзности и исходов НР как изолированно для каждого из изучаемых МАБ, так и для группы в целом. При расчёте частоты репортирования критериев серьёзности и исходов в расчёт принимали данные о каждом заявленном симптоме НР, закодированным согласно правилам выбранной стандартной системы кодирования. В случае, если одно СС содержало информацию о нескольких симптомах, каждый из них анализировался изолированно с учётом индивидуального критерия серьёзности и исхода. Результаты указанных расчётов представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, самым частым критерием серьёзности как для группы МАБ в целом, так и для каждого из изучаемых МАБ является «госпитализация», в то время как наименее частый критерий серьёзности — «утрата трудоспособности».

Как видно из представленных в табл. 4 данных, чаще всего из известных исходов репортируются «улучшение состояния» и «выздоровление без последствий». Самым редким исходом является «выздоровление с последствиями».

Для проведения качественной характеристики проблем безопасности применения МАБ был проведён анализ терминов НР, закодированных специализированной стандартной системой. В случае, если одно СС содержало информацию о развитии нескольких событий, при проведении анализа такие события рассматривали изолированно за исключением случаев, когда они могут быть объединены согласно правилам кодирования. Результаты определения частоты заявленных событий представлены в табл. 5.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, наиболее часто направляются сообщения об НР, относящиеся к системно-органным классам «Общие расстройства и нарушения в месте введения», «Инфекции и инвазии», «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей» и «Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения».

Для проведения более подробной характеристики были выбраны системно-органные классы (System Organ Class, SOC), представляющие особый интерес. Для этих классов был проведён более глубокий анализ с учётом подгрупп более низкого уровня — групповых терминов высокого уровня (High Level Group Term, HLGT) и терминов высокого уровня (High Level Term, HLT). В табл. 6 представлены наиболее часто репортируемые HLGT и HLT системно-органных классов особого интереса.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, НР, относящиеся к группе общих расстройств и нарушений в месте введения, нарушений со стороны кожи и подкожных тканей, нарушений со стороны системы органов дыхания и иммунной системы, имеют иммунологическую природу и могут быть отнесены к типу В. НР, составляющие системно-органный класс «Инфекции и инвазии», отнесены к НР типа С.

Обсуждение

При интерпретации полученных результатов важно помнить о том, что они получены в условиях реальной медицинской практики. Качество такого рода данных, в том числе количество направляемых СС, наряду с фармакологическим профилем ЛС определяется развитостью фармаконадзора ком-

Таблица 1

Количество спонтанных сообщений, экспозиция и частота сообщений о нежелательных реакциях при применении изучаемых МАБ

ЛС	Количество СС	Экспозиция (пациенто-лет)	Частота СС (1: 10 000 (%))	Градация по ВОЗ
Адалимумаб	204	11 149	183 (1,83)	Часто
Голимумаб	75	3 471	216 (2,16)	Часто
Инфликсимаб	682	41 925	163 (1,63)	Часто
Тоцилизумаб	191	4 227	452 (4,52)	Часто
Цертолизумаб пэгол	29	2 078	140 (1,40)	Часто
Этанерцепт	36	9 465	38 (0,38)	Нечасто

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, СС — спонтанное сообщение, НР — нежелательная реакция, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2

Количество спонтанных сообщений, содержащих информацию о случаях серьезных НР, экспозиция и частота сообщений о серьезных НР

ЛС	Количество СС	Экспозиция (пациенто-лет)	Частота СС (1: 10 000 (%))	Градация по ВОЗ
Адалимумаб	80	11 149	72 (0,72)	Нечасто
Голимумаб	28	3 471	72 (0,81)	Нечасто
Инфликсимаб	300	41 925	72 (0,72)	Нечасто
Тоцилизумаб	93	4 227	220 (2,20)	Часто
Цертолизумаб пэгол	15	2 078	73 (0,72)	Нечасто
Этанерцепт	25	9 465	26 (0,26)	Нечасто

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, СС — спонтанное сообщение, НР — нежелательная реакция, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 3

Частота репортирования различных критериев серьёзности при применении МАБ

ЛС/Исход	Частота СС по исходам (1: 100 000 (%))						
	ADA	GOL	IFX	TOC	CZP	ETN	Группа МАБ
Смерть	99 (0,10)	115 (0,12)	36 (0,04)	213 (0,21)	96 (0,10)	11 (0,01)	62 (0,06)
Угроза жизни	99 (0,10)	86 (0,09)	81 (0,08)	379 (0,38)	192 (0,19)	0	94 (0,09)
Утрата трудоспособности	10 (0,01)	86 (0,09)	7 (0,01)	24 (0,02)	48 (0,05)	11 (0,01)	14 (0,01)
Госпитализация	529 (0,53)	63 (0,20)	315 (0,31)	1 136 (1,14)	288 (0,29)	127 (0,13)	365 (0,37)
Иное значимое событие	81 (0,08)	126 (0,40)	274 (0,27)	686 (0,69)	96 (0,10)	106 (0,11)	248 (0,25)

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, ADA — адалимумаб, GOL — голимумаб, IFX — инфликсимаб, TOC — тоцилизумаб, CZP — цертолизумаб пэгол, ETN — этанерцепт.

Таблица 4

Частота репортирования различных исходов при применении МАБ

ЛС/Исход	Частота репортирования исходов (1: 100 000 (%))						
	ADA	GOL	IFX	TOC	CZP	ETN	Группа МАБ
Смерть	99 (0,10)	115 (0,12)	36 (0,04)	213 (0,21)	96 (0,10)	11 (0,01)	58 (0,06)
Выздоровление с последствиями	0	0	2 (0,002)	118 (0,12)	0	0	8 (0,01)
Состояние без изменений	404 (0,40)	259 (0,26)	112 (0,11)	615 (0,62)	337 (0,34)	21 (0,02)	188 (0,19)
Улучшение состояния	278 (0,28)	144 (0,14)	186 (0,19)	946 (0,95)	144 (0,14)	63 (0,06)	225 (0,23)
Выздоровление без последствий	296 (0,30)	230 (0,23)	267 (0,27)	1490 (1,49)	241 (0,24)	106 (0,11)	319 (0,32)
Не известно	601 (0,60)	980 (0,98)	801 (0,80)	875 (0,88)	433 (0,43)	169 (0,17)	690 (0,69)
Не применимо	152 (0,15)	432 (0,43)	222 (0,22)	260 (0,26)	144 (0,14)	11 (0,01)	194 (0,19)

Примечания: МАБ — моноклональное антитело, ЛС — лекарственное средство, ADA — адалимумаб, GOL — голимумаб, IFX — инфликсимаб, TOC — тоцилизумаб, CZP — цертолизумаб пэгол, ETN — этанерцепт.

Таблица 5

Частота репортирования НР в зависимости от принадлежности к системно-органному классу по MedDRA

Системно-органный класс	Частота (1: 100 000 (%))
Общие расстройства и нарушения в месте введения	669 (0,67)
Инфекции и инвазии	483 (0,48)
Нарушения со стороны кожи, подкожной клетчатки	382 (0,38)
Нарушения со стороны системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	261 (0,26)
Нарушения со стороны нервной системы	221 (0,22)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	209 (0,21)
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	195 (0,21)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	142 (0,19)
Нарушения со стороны иммунной системы	109 (0,14)
Нарушения со стороны мышечной и соединительнотканной системы	94 (0,11)
Нарушения со стороны сосудов	77 (0,09)
Нарушения со стороны сердца	76 (0,08)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы)	48 (0,08)
Нарушения со стороны органа зрения	40 (0,05)
Психические нарушения	33 (0,04)
Гепатобилиарные расстройства	28 (0,03)
Исследования	21 (0,03)
Нарушения со стороны метаболизма и питания	19 (0,02)
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	18 (0,02)
Хирургические вмешательства и иные медицинские процедуры	11 (0,01)
Нарушения, связанные с медицинским продуктом	10 (0,01)
Беременность, роды и перинатальный период	7 (0,01)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	7 (0,01)
Врожденные, наследственные и генетические расстройства	3 (0,003)
Нарушения со стороны эндокринной системы	3 (0,003)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные расстройства	1 (0,001)
Социальные обстоятельства	0

Примечание: НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

Таблица 6

Частота репортирования НР в зависимости от их принадлежности к подгруппам внутри SOC «Инфекции и инвазии»

SOC	HLGT и HLT	Частота (1: 100 000 (%))
Инфекции и инвазии	HLGT Инфекции, вызванные неуточненным агентом	217,11 (0,30)
	HLT Инфекции NEC	34,57 (0,05)
	HLT Инфекции нижних дыхательных путей и лёгких	69,14 (0,10)
	HLT Инфекции верхних дыхательных путей	45,63 (0,06)
	HLGT Микобактериальные инфекционные расстройства	164,56 (0,23)
	HLT Атипичные микобактериальные инфекции	2,77 (0,004)
	HLT Туберкулёзные инфекции	161,79 (0,22)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	HLGT Реакции в месте введения	84,35 (0,12)
	HLGT Изменения температуры тела	52,55 (0,07)
	HLGT Общие системные расстройства	206,04 (0,28)
	HLGT Терапевтические и нетерапевтические эффекты	313,90 (0,43)
	HLT Терапевтические и нетерапевтические эффекты (искл. токсичность)	312,52 (0,31)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	HLGT Сосудистый отёк (ангиоэдема) и крапивница	78,82 (0,11)
	HLT Сосудистые отёки (ангиоэдема)	34,57 (0,05)
	HLT Крапивница	44,25 (0,06)
	HLGT Нарушения со стороны эпидермы и дермы	268,27 (0,37)
	HLT Дерматит и экзема	31,81 (0,04)
	HLT Эритемы	60,84 (0,08)
	HLT Зуд НКДР	52,55 (0,07)
	HLT Сыпи, высыпания, экзантемы НКДР	63,61 (0,09)
Нарушения со стороны системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	HLGT Бронхиальные нарушения (искл. новообразования)	19,36 (0,03)
	HLT Бронхоспазм и обструкция	19,36 (0,03)
	HLGT Дыхательные нарушения НКДР	157,64 (0,22)
	HLT Нарушения дыхания	99,56 (0,14)
	HLT Кашель и связанные с ним симптомы	19,36 (0,03)
	HLT Симптомы и признаки со стороны верхних дыхательных путей	26,27 (0,04)
	HLGT Нарушения со стороны верхних дыхательных путей (искл. инфекции)	27,66 (0,04)
	HLT Ларингеальный спазм, отёк и обструкция	16,59 (0,02)
Нарушения со стороны иммунной системы	HLGT Аллергические расстройства	96,80 (0,13)
	HLT Аллергические расстройства НКДР	58,08 (0,08)
	HLT Анафилактические и анафилактоидные реакции	38,72 (0,05)

Примечания: НКДР — не классифицируемый в других рубриках; HLT «Терапевтические и нетерапевтические эффекты (искл. токсичность)» составляют, главным образом, предпочтительные термины (Preferred Term, PT) «недостаточная эффективность ЛС» и «отсутствие эффективности ЛС».

паний и длительностью нахождения ЛС на рынке. В связи с этим при оценке полученной частоты НР необходимо учитывать, что это не истинная частота НР, а частота их репортирования. Приведенные в статье расчёты частоты проведены без учёта недостоверности, поэтому они представляют лишь ориентировочную характеристику профиля безопасности МАБ. Тем не менее, проведённое исследование позволяет выделить блоки осложнений, которые, по мнению врачей, требуют информирования регуляторного органа и индустрии.

Согласно полученным результатам, частота репортирования НР относится к градации «часто», что в целом соответствует информации, представленной в референтных источниках изучаемых ЛС [11, 12].

Наши данные показали, что среди МАБ наибольшее количество сообщений как об НР в целом, так и о серьёзных НР зарегистрировано для тоцилизумаба. В литературе тоцилизумаб также характеризуют как ЛС, для которого свойственны более высокие риски развития различных проблем безопасности [13].

По нашим данным, лидирующим системно-органным классом для МАБ является «Общие расстройства и нарушения в месте введения». Согласно данным получены *Ma Z, и соавт.* (2017), которые отметили, что риск возникновения НР при применении МАБ выше, чем при применении малых молекул, что наблюдали за счёт группы реакций в месте введения (тип В) (Отношение шансов (ОШ) 2,93, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,02 — 4,23) [14]. Нами отмечается также достаточно большая доля сообщений о недостаточной эффективности, которые также имеют иммунологическую природу и составляют тип В (312,52: 100 000 (0,31 %)), что характеризуется как «менее часто».

Описана возможность развития аутоиммунных нарушений, также входящих в тип В, при применении ингибиторов ФНО α [15]. По нашим данным, число сообщений о нарушениях со стороны иммунной системы, в частности аутоиммунных нарушений, не свидетельствует о какой-либо опасности. Они составляют 5,05 % нарушений со стороны иммунной системы и встречаются с частотой 5,53: 100 000 (0,006 %), что характеризуется как «очень редко». В целом, наши данные согласуются с данными литературы, согласно которым риск развития аутоиммунных нарушений, в частности развития системной красной волчанки и волчаночного синдрома, характерен для инфликсимаба и практически не характерен для иных МАБ, ингибирующих ФНО α [16].

Описанные НР иммунологической природы относятся к типу В. Согласно приведённым в табл. 6 данным, частота сообщений о наиболее распространённых НР типа В — реакций в месте введения — составляет 1 219: 100 000 (1,22 %), что соответствует градации «часто».

Многие авторы отмечают повышенный риск развития инфекционных осложнений МАБ. Эта НР впервые выявлена на стадии клинической разработки [17], затем показана при проведении мета-анализов [18] и изучении регистра пациентов [19]. В данном SOC «Инфекции и инвазии» нами выделена наиболее высокая частота сообщений о туберкулёзных инфекциях (161,79: 100 000; 0,16 %; «менее часто»), а также инфекциях нижних дыхательных путей и лёгких (69,14: 100 000; 0,07 %; «редко»). Схожие данные получены *Dixon WG, и соавт.* (2006), которые отмечали достаточно высокую частоту развития микобактериальных инфекций. Однако, согласно данным этих авторов, лидирующую позицию занимают инфекции нижних дыхательных путей [20]. *Machado MA, и соавт.* (2013), присваивают высокий уровень риска инфекциям нижних дыхательных путей [21].

В литературе обсуждают риск прогрессирования вирусного гепатита В при применении ингибиторов ФНО α . Реактивация вирусного гепатита В, как правило, сопровождается увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови [22]. По нашим данным, частота сообщений о вирусном гепати-

те как самостоятельном диагнозе классифицируется как «очень редко» высокой (1,38: 100 000; 0,001 %). Тем не менее, важное место для группы МАБ занимают сообщения об НР системно-оргannого класса «Исследования», в рамках которого чаще остальных репетируются случаи нарушений функции печени (23,51: 100 000; 0,02 %; «редко»), в частности — повышения печёночных ферментов.

Отмечается, что применение ингибиторов ФНО α ассоциировано с увеличением уровня печёночных ферментов в плазме крови [5], которое не всегда имеет клиническое значение [23]. Зафиксированы случаи лекарственно-индуцированного повреждения печени, ассоциированные с МАБ [24], а также тот факт, что применение МАБ может утяжелить предсуществующие заболевания печени [25]. Наши данные не подтверждают высокий риск повышения печёночных ферментов. Это может быть объяснено возможным отсутствием клинических симптомов и сравнительно небольшим увеличением показателей (превышение нормы в 2-3 раза), что в указанном сочетании может быть недостаточно для возникновения настороженности у практикующих специалистов. Отсутствие настороженности, на наш взгляд, может быть обусловлено отсутствием клинических руководств по работе с отклонениями лабораторных данных в рутинной медицинской практике, аналогичных шкале СТС-АЕ [26]. Инфекционные осложнения и случаи лекарственного повреждения печени относятся к типу С. Наиболее распространённые виды инфекционных осложнений, представленные в табл. 6, имеют частоту сообщаемости 381,66: 100 000 (0,38 %), что относится к градации «менее часто».

Также к типу С относятся новые заболевания, возникающие при применении МАБ, в частности демиелинизирующие заболевания. Приведена информация о случаях развития демиелинизирующих заболеваний [27], ассоциированных с МАБ. Наши данные подтверждают вероятность возникновения данного вида НР. Нами зафиксирована частота сообщений о случаях дискинезий, двигательных расстройств и тремора (кроме врождённого) и демиелинизирующих заболеваний 42,87: 100 000 (0,04 %), что классифицируется как «редко». Кроме того, по нашим данным, сообщения о нарушениях со стороны нервной системы занимают одно из лидирующих мест в структуре нежелательных лекарственных реакций. Схожие результаты были получены при изучении датского реестра пациентов, получающих МАБ для лечения ревматоидных заболеваний, DANBIO — частота демиелинизирующих нарушений у пациентов, получающих МАБ, превышала таковую в общей популяции (ОШ 3,91, 95 % ДИ 1,47 — 10,42) [28].

Прогрессирование сердечной недостаточности (СН) при применении МАБ — тип С — не подтверждено результатами настоящего исследования. Наши данные зафиксировали частоту репортирования

случаев СН 8,30: 100 000 (0,008 %), что классифицируется как «очень редко». Научные публикации также неоднозначно характеризуют данный вопрос. Имеются сведения о том, что этанерцепт не оказывает влияния на течение СН [29], в то время как инфликсимаб способен ухудшать течение СН III-IV классов по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [36]. Имеются также сведения о том, что ингибиторы ФНО α не оказывают влияния на течение СН и даже способны улучшать её течение [30].

В качестве одного из основных рисков применения МАБ отмечают развитие НР типа D — новообразований [31], в частности лимфом [32, 33], злокачественных меланом [34] и немеланомного рака кожи [35]. Согласно нашим данным, сообщения о новообразованиях не вошли в число лидеров: их частота составила 48,40: 100 000 (0,08 %), что характеризуется как «редко». Такой результат может быть связан с особенностями заболевания, для лечения которого назначают МАБ. Согласно результатам исследования реестров пациентов, применение моноклональных антител, ингибирующих ФНО α , не увеличивает риск развития новообразований у пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом. По данным публикаций, частота новообразований в данной популяции не превышает таковую в целом в популяции [35], и в группе пациентов с анкилозирующим спондилитом, не получающих биологическую терапию [36]. Имеются данные об отсроченном развитии НР в виде новообразований, в частности, такой срок для развития лимфом у детей составил в исследовании 30 месяцев. Также описана необходимость более длительного периода наблюдения, в частности, срок наблюдения 15 лет называют недостаточным [37]. Срок наблюдения в нашем исследовании составил 10 лет, следовательно, нельзя исключить выявление указанного риска в течение ближайших лет, что подчеркивает важность проведения мониторинга безопасности МАБ.

Выводы

Полученные результаты в целом соответствуют мировым представлениям о безопасности изучаемых МАБ. Тем не менее, необходимо делать поправку на особенности метода спонтанных сообщений, который скорее характеризует настороженность наблюдателей в отношении определённых проблем безопасности, и создает лишь ориентировочное представление об истинном профиле безопасности ЛС.

Самую большую долю среди полученных сообщений составляют НР типа В, которые репетируются «часто». Большая доля реакция типа В представлена реакциями в месте введения и случаями недостаточной эффективности, в то время как СС об аутоиммунных нарушениях составили незначительную часть.

Сообщения об НР типа С регистрируются «менее часто». Большинство зафиксированных НР данного типа — микобактериальные инфекционные осложнения. Отмечено преобладание туберкулезных инфекций по сравнению с иными инфекционными осложнениями, что отличает наши данные от международных. Этот факт может свидетельствовать об относительно большей настороженности российских практикующих специалистов в отношении туберкулёзных инфекций по сравнению с их зарубежными коллегами. Иные вновь возникшие заболевания — демиелинизирующей природы и развитие и прогрессирование СН — по нашим данным репортируются «редко» и «очень редко» соответственно. Частота сообщений об отклонениях со стороны печёночных ферментов ниже, чем по литературным данным. Это может быть связано с недостаточным вниманием практикующих специалистов к изолированным отклонениям лабораторных показателей ввиду недостаточной настороженности.

Сообщения о новообразованиях (тип D) фиксируются «редко». Небольшое количество таких сообщений может быть обусловлено недостаточной длительностью наблюдения (10 лет).

Несмотря на то, что метод спонтанных сообщений обладает ограничениями в отношении характеристик истинного профиля безопасности ЛС, он позволяет определить характер настороженности врачей в отношении МАБ. Это важно при локализации программ управления рисками МАБ. По нашему мнению, для повышения качества данных, получаемых методом спонтанных сообщений, целесообразно обратить внимание практикующих специалистов на особенности работы с изолированными отклонениями в исследованиях, а также сохранение настороженности в отношении проблем безопасности МАБ в целом. Важно продолжение наблюдения за пациентами, получившими МАБ, для характеристики отсроченных НР типа D.

Представляется целесообразным дальнейшее проведение мониторинга безопасности МАБ как методом спонтанных сообщений, так и иными, более точными методами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Филиппова А.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Колбин А.С. — разработка модели, интерпретация результатов, финальное утверждение текста статьи; Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Анастасия Владимировна*Автор, ответственный за переписку*

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

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-код: 3989-9803

аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Вербицкая Елена Владимировна

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-код: 4701-8118

к. б. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; руководитель отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Глаголев Сергей Владимирович

заместитель начальника Управления, начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Поливанов Виталий Анатольевич

SPIN-код: 1699-3254

руководитель Центра фармаконадзора ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора)

Philippova Anastasia*Corresponding author*

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

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-code: 3989-9803

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

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

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

Verbitskaya Elena

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-code: 4701-8118

PhD (Pharm. med), Associate Professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia; Chief of Department of Pharmacoeconomics and Biostatistics, A.V. Valdman Institute of Pharmacology FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia

Glagolev Sergey

MD, MSc (Pharm. med), Deputy chief, Department for quality control of medical products, Chief, Division for pharmacovigilance, Roszdravnadzor

Vitaly Polivanov

SPIN-code: 1699-3254

MD, Director of the Center for pharmacovigilance of the Federal state budgetary institution "Information and methodical center for evaluation, accounting and analysis of circulation of medical products" of Roszdravnadzor (FSBU "IMCEAACMP")

Литература / References

1. Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006;62(5):610-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796703> (Дата обращения 28.04.2019) DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02700.x
2. Cai HH. Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Approved Therapeutic Antibodies. *MOJ Immunology.* 2014;5(1):28. URL: <https://medcraveonline.com/MOJ/IMOI-01-00028.pdf> (дата обращения 29.01.2019) DOI: 10.15406/moji.2014.01.00028
3. Cai HH. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol.* 2018; 6 (3): 82784. URL: <https://medcraveonline.com/MOJ/IMOI-06-00198.pdf> (дата обращения 29.01.2019) DOI: 10.15406/moji.2018.06.00198
4. Козлов И.Г. Моноклональные антитела новая эра в фармакологии и терапии // *Лечебное дело.* — 2006. — №1. — С.26-31. [Kozlov IG. Monoklonal'nye antitela novaya era v farmakologii i terapii. *Lechebnoe delo.* 2006;1:26-31. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monoklonal'nye-antitela-novaya-era-v-farmakologii-i-terapii> (дата обращения: 29.01.2019).
5. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1612-7 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20448284> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/ard.2009.1121366. Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (ред. от 01.07.2015). [Federal Law № 61 «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 (red. ot 01.07.2015) (In Russ).] [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/7. Евразийский Экономический Союз. Правила надлежащей практики фармаконадзора. 2016. [Evrazijskij Ekonomicheskij Soyuz. Pravila nadlezhashchej praktiki farmakonadzora. 2016. (In Russ).] URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения 29.01.2019)8. Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т.10. — №3. — С.17-25. [Kolbin AS, Kharchev AV. Safety of Biological Preparations and Small Molecules. Are There Any Differences? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2013;10(3):17—25. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnost-biopreparatov-i-malyh-molekul-suschestvuyut-li-razlichiya> (дата обращения: 29.01.2019).

9. Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for

Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition — Report of CIOMS Working Groups III and V. 1999. URL: <https://cioms.ch/shop/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-on-drugs-second-edition-report-cioms-working-groups-iii-v/> (Дата обращения 14.04.2019).

10. Методические рекомендации. «Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов» (утв. Росздравнадзором 04.06.2013 г.) [Metodicheskie rekomendacii. «Metodicheskie rekomendacii po podgotovke razrabotchikami i proizvoditeliyami lekarstvennykh preparatov, nahodyashchihsva v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchetov po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov» (utv. Roszdravnadzorom 04.06.2013 g.) (In Russ.)] URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=148856&fld=134&dst=100439,0&rnd=0.19540445776213033#0907058692763435> (Дата обращения 14.04.2019 г.).

11. Государственный реестр лекарственных средств. Актэмпра. 2019 [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Actempra. 2019. (In Russ.)] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=D0B0D0BAD182D0B5D0BCD180D0B0&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

12. Государственный реестр лекарственных средств. Инфликсимаб. 2019 [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. Infliximab. 2019. (In Russ.)] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=u0418u043du0444u043bu0438u043au0441u0438u043cu0430u0431&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

13. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078627> (Дата обращения 14.04.2019).

14. Ma Z, Liu X, Xu X, et al. Safety of tumor necrosis factor- α inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7145. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640088> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1093/rheumatology/keq343

15. Wroński J, Fiedor P. The Safety Profile of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: Are TNF Inhibitors Safer Than We Thought? *J Clin Pharmacol*. 2019;59(4):445-462. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476367> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/jcp.1348

16. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2192-2201. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986349> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.21190

17. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705109> (Дата обращения 14.04.2019).

18. Michaud TL, Rho YH, Shamlan T. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950486> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012

19. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010;37(5): 928-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360181> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.3899/jrheum.091107

20. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868999> (дата обращения 28.04.2019) DOI: 10.1002/art.21978

21. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2199-213. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686218> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s00296-013-2772-6

22. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):724-731. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834412> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/acr.23346

23. Tong Q, Cai Q, DeMooij T, et al. Adverse events of anti-tumor necrosis factor α therapy in ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2015;10(3):1-9. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357466/> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1371/journal.pone.0119897

24. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558-564. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333219> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.025

25. Van Denderen JC, Blom GJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Elevated liver enzymes in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1677-1682. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941219> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s10067-012-2072-7

26. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (Дата обращения 14.04.2019)

27. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938855> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1186/ar4582

28. Dreyer L, Magyari M, Laursen B, et al. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):785-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698850> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208490

29. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023878> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2

30. Chung ES. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilotdfs trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796126> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2

31. Saliba L, Moulis G, Abou Taam M, et al. Tumor necrosis factor inhibitors added to nonbiological immunosuppressants vs. nonbiological immunosuppressants alone: a different signal of cancer risk according to the condition. A disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):162-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604187> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1111/fcp.12171

32. Geborek P, Bladström A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):699-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695534> (Дата обращения 14.04.2019). DOI: 10.1136/ard.2004.030528

33. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, et al. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):631-636. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147207> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s10067-011-1895-y

34. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013;346(1):f1939—f1939. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568792> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/bmj.f1939

35. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):48-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055441> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.37740

36. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):105-111. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147709> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209270

37. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):48-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055441> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1002/art.37740

38. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor α antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):369-373. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17028862> (Дата обращения 14.04.2019) DOI: 10.1007/s00296-006-0215-3

Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста

Аль-Раджави А.М.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» (Медицинский институт), 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

Аннотация. *Актуальность.* Практика фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется достаточно широким применением лекарственных средств с антихолинергическими свойствами. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что совокупная антихолинергическая когнитивная нагрузка коррелирует с риском развития нежелательных явлений и может служить фактором повышения частоты госпитализации в данной категории пациентов. *Цель.* Изучить распространённость назначения антихолинергических препаратов в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, проанализировать факторы, ассоциированные с антихолинергическим когнитивным бременем. *Методы.* Был проведён ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ данных медицинской документации 401 пациента ≥ 65 лет, проходившего лечение в стационарных учреждениях г. Москвы в период с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Антихолинергические препараты идентифицировались с использованием шкалы когнитивной антихолинергической нагрузки, Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) [Anticholinergic cognitive burden scale. Aging Brain Care. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research]. Статистический анализ включал бинарную логистическую регрессию для определения факторов, связанных с применением антихолинергических препаратов в исследуемой популяции. Данные представлены с использованием отношения шансов с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). *Результаты.* Анализ включал данные 401 пациента, средний возраст составил 77,4 ($\pm 7,2$) года, 72,1 % были женщины, медиана (IQR) числа сопутствующих заболеваний на одного пациента — 3 (0-5), медиана числа лекарственных назначений на одного пациента — 2 (0-4). Наиболее распространённые патологические состояния включали хроническую сердечную недостаточность, гипертонию, цереброваскулярные заболевания, ишемическую болезнь сердца. Полипрагмазия наблюдалась у 36,7 % пациентов. Антихолинергическая нагрузка согласно шкале ACB была обнаружена у 41,9 % пациентов (ДИ 95 %: 41,1-42,7). Средний балл по шкале ACB составил $0,71 \pm 0,06$ (IQR 1-7). Чаще всего отмечалось назначение следующих групп препаратов с антихолинергическими свойствами: сердечно-сосудистые лекарственные средства — 51,47 %, пероральные антикоагулянты — 23,4 %. Вероятность воздействия ACB составила 1,47 (ДИ 95 % = 1,33-1,63). Назначение препаратов с антихолинергической нагрузкой не было связано с увеличением частоты госпитализации (ОШ: 0,83, $p=0,089$). Пациенты с баллом по шкале ACB, отличным от 0, имели более высокие показатели назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛС) (ОШ: 1,29, $p=0,02$). Была выявлена ассоциация полипрагмазии с высокими показателями по шкале ACB ($p=0,001$). Не было обнаружено связи антихолинергической нагрузки с пропуском назначения потенциально показанных пациенту ЛС (ППЛС), с возрастом и полом пациентов. *Выводы.* Анализ фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста продемонстрировал высокие показатели распространённости назначения препаратов с потенциальными антихолинергическими эффектами, согласно данным экспериментальных исследований по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами (группа препаратов уровня 1 по шкале ACB, оцениваемая в 1 балл). Не было выявлено ассоциации назначения антихолинергических препаратов с повышением риска госпитализаций и числом сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: антихолинергическая когнитивная нагрузка; пациенты пожилого и старческого возраста; полипрагмазия; фармакоэпидемиология

Для цитирования:

Аль-Раджави А.М., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.85—94. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10076.

Association of anticholinergic cognitive load with the appointment of potentially not recommended drugs and the frequency of hospitalization of elderly and senile patients

Al-Rajawi AM¹, Zyryanov SK^{1,2}, Ushkalova EA¹, Butranova OI¹, Pereverzev AP³

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 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. The pharmacotherapy practice in elderly and senile patients is characterized by a widespread use of drugs with anticholinergic properties. Available data indicate that the combined anticholinergic cognitive burden correlates with the risk of adverse events and may serve as a factor in increasing the frequency of hospitalization in elderly patients. **Objective.** To examine the prevalence of anticholinergic medications and factors associated with anticholinergic cognitive burden in this study population. **Methods.** A retrospective pharmacoepidemiological analysis of medical records of 401 patients ≥ 65 years of age, hospitalized in Moscow in the period from 1st of June to 30th of December, 2017, was performed. Anticholinergic drugs were identified using Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) [Anticholinergic cognitive burden scale. Aging Brain Care. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research]. Binary logistic regression was applied to identify significantly the factors associated with anticholinergic medication use in the study population. Data were presented using odds ratios with 95 % confidence intervals. **Results.** Four hundred one patients were included in the analysis, with a mean age of 77.4 (± 7.2) years, 72.1 % were female, the median (IQR) of comorbidities per patient was 3 (0-5), the median of the number of prescribed medications per patient was 2 (0-4). The most common pathological conditions included chronic heart failure, hypertension, cerebrovascular disease, coronary heart disease. Polypharmacy was observed in 36.7% of patients. according to the ACB scale, 41.9 % of patients were exposed to ACB-contributing medicines (95 % CI: 41.1-42.7). Mean ACB score was 0.71 ± 0.06 (IQR 1-7). The most commonly prescribed ACB-contributing medications were cardiovascular agents — 51.47 %; and oral anticoagulants — 23.4 %. The odds of ACB exposure was 1.47 (CI 95 % = 1.33-1.63). The prescription of drugs with anticholinergic burden was not associated with an increase in the frequency of hospitalization (OR: 0.83, $p = 0.089$). Patients with ACB >0 had higher levels of potentially inappropriate medications (PIMs) (OR: 1.29, $p = 0.02$). An association of polypharmacy with high ACB scores was found ($p = 0.001$). No association was observed between potentially prescribing omission (PPOs), age and gender with Anticholinergic burden (ACB). **Conclusions.** Pharmacotherapy analysis of elderly and senile patients showed high prevalence rates of prescribing drugs with potential anticholinergic effects of level 1 according to ACB scale). There was no association between prescribing anticholinergics with an increased risk of hospitalization and the number of concomitant diseases.

Keywords: anticholinergic cognitive load; elderly and senile patients; polypharmacy; pharmacoepidemiology

For citations:

Al-Rajawi AM, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP. Association of anticholinergic cognitive load with the appointment of potentially not recommended drugs and the frequency of hospitalization of elderly and senile patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:85—94. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10076.

Актуальность

Увеличение продолжительности жизни населения является мировой тенденцией, что приводит к преобладанию в структуре патологии хронических заболеваний. Пациенты пожилого и старческого возраста характеризуются высокой степенью коморбидности, что обуславливает необходимость одновременного назначения лекарственных препаратов из различных групп. В гериатрической практике полипрагмазия является одним из критических факторов, способствующих возникновению побочных эффектов лекарственных средств и оказывающих непосредственное влияние на качество жизни пациентов, частоту госпитализаций и уровень смертности. В ряду часто назначаемых пациентам пожилого и старческого возраста препаратов важную нишу занимают лекарственные средства с антихолинергическими свойствами. В основном это препараты, обладающие свойствами антагонистов мускариновых рецепторов,

такие как анальгетики, спазмолитики и антипаркинсонические средства [1, 2]. Антихолинергические побочные эффекты характерны для антигистаминных, антиаритмических препаратов, антидепрессантов и ряда антипсихотических средств [3]. Опубликованные данные свидетельствуют о постепенном накоплении доказательств взаимосвязи между применением препаратов с антихолинергическими свойствами и повышением риска возникновения побочных эффектов лекарственных средств, а также повышением частоты госпитализаций в популяции пациентов пожилого и старческого возраста [4, 6].

Совокупная антихолинергическая когнитивная нагрузка является достаточно точным предиктором риска развития нежелательных явлений [7]. Нежелательные лекарственные явления, в том числе связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, имеют максимальный риск возникновения в случае полипрагмазии. Полипрагмазия, согласно данным опубликованных работ, может быть опреде-

лена как одновременный приём 5-9 препаратов, гиперполипрагмазия — как приём более 10 препаратов [8]. Мультиморбидность и полипрагмазия, являясь типичными для популяции пациентов пожилого и старческого возраста, обуславливают высокую вероятность воздействия антихолинергических препаратов, что может приводить к неблагоприятным исходам лечения вследствие повышенной уязвимости пациентов данной возрастной группы к побочным эффектам данных лекарственных средств [9, 10, 12]. Анализ потребления препаратов с антихолинергическими свойствами пациентами пожилого и старческого возраста является одним из значимых инструментов повышения безопасности фармакотерапии. Опубликованные исследования свидетельствуют, что указанные лекарственные средства способны увеличивать риски заболеваемости и смертности, повышать продолжительность пребывания в стационаре, а также приводят к функциональным нарушениям, прежде всего в когнитивной сфере [6, 11]. В гериатрической практике принципиальное значение имеют как периферические, так и центральные побочные эффекты антихолинергических средств [1, 3, 12]. Препараты с подобными характеристиками не должны назначаться в широкой практике пациентам пожилого и старческого возраста согласно данным Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS), обновлённым критериям Бирса (Beer's), критериям STOPP / START, перечня PRISCUS в Германии [13, 14]. Препараты с антихолинергическими свойствами способствуют повышению рисков госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста, увеличивая число нежелательных побочных реакций [15, 16].

Одним из наиболее информативных инструментов оценки общей антихолинергической нагрузки является шкала Антихолинергической когнитивной нагрузки (ACB), которая классифицирует препараты в зависимости от выраженности антихолинергических свойств по трём категориям с присвоением счёта 1, 2, либо 3 балла [17, 18]. Адекватная оценка параметров антихолинергической нагрузки на пациента может предупредить лечащего врача о необходимости пересмотра схемы фармакотерапии для снижения риска побочных эффектов.

Критерии STOPP / START, включающие препараты, не рекомендованные для применения в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, были расширены в версии 2014 г. за счёт средств с антихолинергической активностью [19]. В практическом здравоохранении Российской Федерации в данный момент отсутствует достоверная информация о распространённости назначений препаратов с антихолинергическими свойствами в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. Данные мировой практики демонстрируют результаты исследований, включавших пациентов в возрасте

65 лет и старше, с отсутствием стратификации в зависимости от методов лечения и структуры популяции пациентов. Опубликованные данные, в целом, показали неубедительные результаты с точки зрения оценки взаимосвязи назначения препаратов с антихолинергическими свойствами с полипрагмазией, ошибками фармакотерапии и возможными неблагоприятными исходами [20, 21], ряд исследований отмечает ассоциацию полипрагмазии либо ошибок фармакотерапии с повышением частоты госпитализаций или смертностью [20], другие работы демонстрируют отрицательный результат [21].

Цели: изучить распространённость назначения антихолинергических препаратов в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, проанализировать факторы, ассоциированные с антихолинергическим когнитивным бременем.

Методы

Дизайн работы — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации пациентов ≥65 лет, проходивших лечение в двух стационарах г. Москвы (российском геронтологическом научно-клиническом центре (РГНКЦ) и в ГКБ № 24) в период с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Критерий включения — возраст ≥65 лет, включение осуществлялось последовательным образом. Итоговый анализ включал данные 401 пациента. Собирались социо-демографические данные, данные о фармакотерапии, предшествующей моменту госпитализации, данные о сопутствующей патологии, анамнестическая информация о частоте госпитализаций за период три года до момента включения в исследование. Статистический анализ осуществлялся на базе стандартизированной формы сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Идентификация препаратов с антихолинергическими свойствами проводилась при помощи обновлённой версии шкалы Антихолинергической когнитивной нагрузки (ACB) 2012 года [17, 18], распределяющей препараты по трём группам в зависимости от выраженности данных свойств. Препараты, которым присваивается 1 балл (уровень 1), характеризуются как имеющие потенциальные антихолинергические эффекты согласно экспериментальным исследованиям; препараты, оценивающиеся в 2 балла (уровень 2) — препараты, обнаруживающие антихолинергические нежелательные побочные реакции при использовании в высоких дозах согласно результатам клинических исследований; в 3 балла (уровень 3) — препараты, обнаруживающие явные антихолинергические нежелательные побочные реакции при использовании в средних дозах согласно результатам клинических исследований [17, 18]. На основании полученных данных производился расчёт антихолинергической нагрузки на пациента. Для

оценки коморбидности использовался расчёт индекса коморбидности Чарлсона.

Статистический анализ включал методы описательной статистики (характеристики исследуемой популяции). Категориальные данные представле-

ны в виде частот и процентов, непрерывные переменные представлены в виде медианы, с указанием межквартильного диапазона, IQR (25—75-й перцентиль). Критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки нормальности, χ^2 Пирсона применялся для

Таблица 1

Характеристики исследуемой популяции

Параметр	N, (%)	Среднее ($\pm$ станд. откл.)	Медиана (IQR)
Женский пол	289 (72,1)		
Распределение пациентов по отделениям			
Кардиологическое отделение	227 (56,2)		
Терапевтическое отделение	130 (32,3)		
Неврологическое отделение	44 (10,9)		
Распределение пациентов по возрастным группам			
65-74	140 (34,9)		
75-84	189 (47,1)		
≥ 85	72 (18)		
Средний возраст	—	77,4 ($\pm 7,2$)	77 (72—82)
Частота госпитализации за период 3 года до момента включения в исследование		1,6 ($\pm 1,1$)	
1	254 (63,3)		
2	87 (21,7)		
≥ 3	60 (15)		
Полипругмазия до момента госпитализации	150 (37,4)		
Количество препаратов, принимаемых 1 пациентом	—	3,8 ($\pm 2,6$)	3(1-5)
Средний балл по шкале АСВ	—	0,71 ($\pm 1,1$)	0,00(0-1)
Пациенты с нулевым значением по шкале АСВ	233 (58,1)		
Пациенты с ненулевым значением по шкале АСВ			
С назначением препаратов уровня 1	100 (24,9)		
С назначением препаратов уровня 2	43 (10,7)		
С назначением препаратов уровня 3	25 (6,2)		
Число госпитализаций на одного пациента		1,6 ($\pm 1,1$)	
Сопутствующие заболевания.			
Количество хронических состояний	—	3,2 ($\pm 2,93$)	3 (0—5)
Значение индекса коморбидности Чарлсона		5,69 ($\pm 1,8$)	5(4-7)
3-5	211(52,7)		
≥ 6	190(47,3)		
Данные о сопутствующей патологии			
Артериальная гипертензия	131 (32,7)	—	—
Аритмия	11 (28,4)	—	—
Хроническая сердечная недостаточность	143 (35,7)	—	—
Ишемическая болезнь сердца	100 (24,9)	—	—
Цереброваскулярные заболевания	131 (32,7)	—	—
Миокардит	27 (6,7)	—	—
Артропатия	51 (12,7)		
Дегенеративные заболевания позвоночника	44 (11,)		
Энцефалопатия	45 (11,2)		
Варикозное расширение вен нижних конечностей	42 (10,5)		
Сахарный диабет	61 (15,2)	—	—

анализа подгрупп. Разница между средними значениями нормально распределённых переменных была определена с использованием t-критерия парных выборок (количество регулярных препаратов, общее количество препаратов) и U-критерия Манна-Уитни. Критерий суммы рангов Краскела-Уоллиса использовался для проверки существенной разницы между возрастными подгруппами. Отношение шансов (OR) рассчитывалось с использованием кросс-таблиц и оценок риска анализируемых параметров. Полиномиальный и двухфакторный логистический регрессионный анализ использовался для оценки статистически значимого влияния смешанных переменных, в качестве ковариат использовались возраст, пол, количество лекарственных препаратов и сопутствующие заболевания. Данные представлены с использованием ОШ с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Основная цель этого исследования состояла в проверке нулевой гипотезы, утверждающей отсутствие связи между полипрагмазией, антихолинергической нагрузкой, назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств, пропуском назначения потенциально показанных пациенту лекарственных средств, индексом коморбидности Чарлсона.

Результаты

Характеристики пациента

Характеристики исследуемой популяции ($n = 401$) приведены в табл. 1. Двести двадцать семь пациентов (56,7 %) были госпитализированы в кардиологическое отделение, сто тридцать (32,4 %) в терапевтическое отделение, сорок четыре (10,9 %) в неврологическое отделение. Средняя частота госпитализаций за период три года до момента включения в исследование составила $1,6 (\pm 1,1)$, единственная госпитализация отмечалась у 63,3 % пациентов, у 21,7 % — две эпизода, у 15 % — три и более. Пациенты, включённые в исследование, имели медиану возраста 77 лет (IQR, 72—82) года, общий диапазон 65—94 года. 72,1 % пациентов составляли женщины. 44 % пациентов имели четыре и более хронических заболевания, среди которых преобладали хроническая сердечная недостаточность (35,7 %), ишемическая болезнь сердца (33,7 %), артериальная гипертензия (32,7 %), cerebro-васкулярные заболевания (32,7 %), аритмия (28,4 %) и сахарный диабет (15,2 %). Среднее число назначений препаратов на одного пациента составило $3,5 \pm 0,14$. У 37,4 % пациентов отмечалось назначение ≥ 5 лекарственных средств. Наиболее распространённые назначения включали антигипертензивные средства, антиагреганты, диуретики, гиполипидемические препараты и гипогликемические средства.

В версии шкалы АСВ 2012 г. приведено 98 препаратов, из них в практике российского здравоохранения

встречается 58. В исследуемой популяции пациентов было обнаружено назначение 15 препаратов с антихолинергическими свойствами. У 168 (41,8 %) пациентов было отмечено назначение препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами. Средний балл по шкале АСВ составил $0,71 \pm 0,06$ (IQR 1-7). У 6,2 % пациентов балл АСВ составил ≥ 3 ($4,0 \pm 1,3$, IQR 3-10). Наибольшее число назначений препаратов с антихолинергическими свойствами было отмечено в группе сердечно-сосудистых средств (58,2 %). Сердечно-сосудистые препараты с антихолинергическими свойствами, назначение которых было обнаружено в исследуемой популяции пациентов, включали атенолол, каптоприл, дигоксин, изосорбид, метопролол и нифедипин.

Таблица 2

Препараты с антихолинергической нагрузкой, назначенные пациентам пожилого и старческого возраста ($n = 168$)

Препарат с антихолинергическими свойствами согласно шкале АСВ	% назначений
атенолол	5,7
варфарин	13,4
диазепам	1,5
дигоксин	10,7
изосорбид динитрат	14,3
каптоприл	7,8
лоперамид	1,5
метопролол	12,4
нифедипин	12,4
теофиллин	1,5
фуросемид	10,2
карбамазепин	2
амитриптилин	3,5
хлорфенирамин	1,1
ранитидин	2

Большинство из назначенных препаратов с антихолинергическими свойствами относились к уровню 1 (95 %) по шкале АСВ, карбамазепин был единственным назначением уровня 2 (2,3 %), из назначений препаратов 3 уровня были отмечены амитриптилин и хлорфенирамин (3,3 %).

Анализ пациентов пожилого и старческого возраста, получавших препараты с антихолинергической нагрузкой, выполненный по подгруппам в зависимости от балла по шкале АСВ (0, 1, ≥ 2), обнаружил, что более высокий балл отмечался в популяции пациентов более пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний и большим числом лекарственных назначений. Необходимо отметить значительное повышение числа назначений ПНЛС у пациентов, получавших препараты с антихолинергической активностью.

Для анализа гендерных различий в исследуемой популяции пациентов пожилого и старческого возраста использовался метод Манна-Уитни. Мужчины в нашем исследовании были моложе женщин (в среднем $75,7 \pm 6,9$ против $78 \pm 7,2$ года, $P = 0,002$), в мужской популяции отмечалось меньшее количество лекарственных назначений на одного пациента ($3,3 (\pm 2,9)$ против $4,0 (\pm 2,4)$, $p = 0,003$) на фоне приблизительно равных значений индекса коморбид-

ности Чарлсона ($5,6 (\pm 1,9)$ против $5,7 (\pm 1,7)$, $p = 0,3$). Явление полипрагмазии было максимально выражено в женской популяции, встречаясь у 41,9 % пациентов.

При выделении возрастных подгрупп было обнаружено 140 (34,9 %) пациентов в возрасте 65—74 лет, 189 (47,1 %) в возрасте 75—84 лет и 72 (18 %) в возрасте ≥ 85 лет. Абсолютное преобладание женского пола отмечалось во всех возрастных подгруппах, с максималь-

Таблица 3

Характеристики исследуемой популяции пациентов в зависимости от балла по шкале АСВ

Параметр	Балл по шкале АСВ — 0 ($n=233$)	Балл по шкале АСВ — 1 ($n=100$)	Балл по шкале АСВ ≥ 2 ($n=68$)	p
Число госпитализаций за 3 года до включения в исследование, среднее ($\pm$ станд. откл.)	1,7 (0,97)	1,7 (1,5)	1,6 (1,1)	0,7
Женский пол, (n , %)	171 (73,4)	72 (72)	46 (67,6)	0,7
Возраст, годы, среднее ($\pm$ станд. откл.)	77 (6,6)	78 (7,6)	79 (8,2)	0,05
Среднее количество лекарственных препаратов на 1 пациента ($\pm$ станд. откл.)	3 (2,0)	5 (2,5)	5,5 (2,9)	0,001
Среднее число ПНЛС среднее ($\pm$ станд. откл.)	0,5 (1)	0,8 (1,3)	0,72 (1,0)	0,02
Среднее число ППЛС, среднее ($\pm$ станд. откл.)	1,7 (1,5)	1,5 (1,5)	1,5 (1,18)	0,52
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение ($\pm$ станд. откл.)	5,7 (1,7)	5,7 (1,7)	5,7 (2,2)	0,93
Среднее число сопутствующих заболеваний ($\pm$ станд. откл.)	3,1 (2,7)	3,5 (2,9)	3,0 (3,4)	0,52
Артериальная гипертензия (n , %)	84 (36,1)	33 (33)	14 (20,6)	0,057
Ишемическая болезнь сердца (n , %)	63 (27)	24 (24)	13 (19,1)	0,403
Цереброваскулярные заболевания (n , %)	76 (32,6)	38 (38)	17 (25)	0,212
Инфаркт миокарда (n , %)	21 (9)	13 (13)	14 (20,6)	0,033
Аритмия (n , %)	57 (24,5)	33 (33)	24 (35,3)	0,111
Хроническая сердечная недостаточность (n , %)	66 (28,3)	44 (44)	33 (48,5)	0,001
Сахарный диабет (n , %)	25 (10,7)	22 (22)	14 (20)	0,004

Таблица 4

Гендерные отличия в исследуемой популяции пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 401$)

Параметр	Мужской пол, $n = 112$	Женский пол, $n = 289$	p
Частота госпитализации, средняя ($\pm$ станд. откл.)	1,4 (0,9)	1,7 (1,14)	0,007
Возраст, средний ($\pm$ станд. откл.)	75,7 (6,9)	78 (7,2)	0,002
Среднее количество препаратов на 1 пациента ($\pm$ станд. откл.)	3,3 (2,9)	4,0 (2,4)	0,003
% пациентов с полипрагмазией	29 (25,9)	121 (41,9)	0,03
Балл по шкале АСВ, среднее значение ($\pm$ станд. откл.)	0,7 (1,1)	0,7 (1,1)	0,5
Среднее число потенциально неверных лекарственных назначений на 1 пациента (ПНЛС + ППЛС) ($\pm$ станд. откл.)	0,7 (0,5)	0,8 (0,4)	0,1
Доля пациентов с потенциально неверными лекарственными назначениями (ПНЛС + ПУНЛС), %	31 (27,7)	103 (35,6)	0,04
Среднее значение ППЛС на 1 пациента ($\pm$ станд. откл.)	1,7 (1,5)	1,5 (1,4)	0,3
Среднее значение ПНЛС ($\pm$ станд. откл.)	0,5 (1,0)	0,7 (1,1)	0,1
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение ($\pm$ станд. откл.)	5,6 (1,9)	5,7 (1,7)	0,3
Сопутствующая патология, среднее значение ($\pm$ станд. откл.)	2,8 (2,9)	3,4 (2,9)	0,04

ным значением для возраста 85 лет и старше (80,6 %). Достоверное отличие наблюдалось при анализе значений баллов по шкале АСВ: у пациентов старше 85 лет показатели были максимальными ($1,1 \pm 1,1$ против $0,7 \pm 1,1$ для возрастной подгруппы 65—74 лет и $0,6 \pm 1,1$ для пациентов 75—84 лет, $p = 0,001$). Частота потенциально неверных лекарственных назначений не име-

ла отличий в зависимости от возрастной подгруппы. При анализе сопутствующей патологии было выявлено увеличение с возрастом доли пациентов с хронической сердечной недостаточностью (27,9 % в возрасте 65—74 лет против 38,9 % в возрасте старше 85 лет) и инфарктом миокарда (6,4 % в возрасте 65—74 лет против 25 % в возрасте старше 85 лет).

Таблица 5

Характеристики исследуемой популяции в зависимости от распределения пациентов по трём возрастным подгруппам

Переменные	65—74 года ($n = 140$)	75—84 года ($n = 189$)	≥ 85 лет ($n = 72$)	p
Женский пол (n , %)	85 (60,7)	146 (77,2)	58 (80,6)	0,001
Средняя частота госпитализации за период 3 года до включения в исследование, средняя ($\pm$ станд. откл.)	1,8 (1,1)	1,6 (1)	1,5 (1,2)	0,09
Среднее число назначений на 1 пациента ($\pm$ станд. откл.)	3,7 (2,6)	3,7 (2,5)	4,3 (2,7)	0,21
Среднее значение балла по шкале АСВ ($\pm$ станд. откл.)	0,7 (1,1)	0,6 (1,1)	1,1 (1,1)	0,001
Число пациентов с потенциально неверными лекарственными назначениями (ПНЛС + ППЛС) ($\pm$ станд. откл.)	0,8 (0,4)	0,8 (0,4)	0,8 (0,4)	0,2
Среднее значение ППЛС ($\pm$ станд. откл.)	1,5 (1,4)	1,6 (1,5)	1,7 (1,4)	0,4
Среднее значение ПНЛС ($\pm$ станд. откл.)	0,5 (0,8)	0,6 (1,2)	0,7 (1,2)	0,9
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение ($\pm$ станд. откл.)	5,2 (1,5)	6,0 (1,8)	5,8 (1,9)	0,001
Среднее число сопутствующих заболеваний ($\pm$ станд. откл.)	3,2 (2,9)	3,3 (2,8)	2,8 (3,0)	0,22
Артериальная гипертензия (n , %)	41 (29,3)	68 (36,0)	22 (30,6)	0,41
Сахарный диабет (n , %)	23 (16,4)	31 (16,4)	7 (9,7)	0,45
Ишемическая болезнь сердца (n , %)	40 (28,6)	49 (25,9)	11 (15,3)	0,1
Цереброваскулярные заболевания (n , %)	38 (27,1)	68 (36)	25 (34,7)	0,22
Хроническая сердечная недостаточность (n , %)	39 (27,9)	76 (40,2)	28 (38,9)	0,06
Инфаркт миокарда (n , %)	9 (6,4)	21 (11,1)	18 (25)	0,001

Таблица 6

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа для определения предикторов антихолинергической нагрузки в популяции пациентов пожилого и старческого возраста

Предиктор	Станд. ошибка	тест Вальда	Степ. своб.	p	ОШ	(95 % ДИ)	
						Верх.	Ниж.
Сопутствующая патология	-0,007 (0,036)	0,039	1	0,884	0,63	0,525	0,735
Пол	-0,161 (0,227)	0,503	1	0,478	0,851	0,746	0,957
Возраст	0,029 (0,016)	3,303	1	0,069	1,029	0,998	1,061
Полипругмазия	0,386 (0,051)	57,485	1	0,001	1,47	1,331	1,626
Число госпитализаций	-0,187 (0,11)	2,89	1	0,089	0,83	0,668	1,03
Индекс коморбидности Чарлсона	-0,001 (0,061)	0,000	1	0,987	0,999	0,801	1,197
Артериальная гипертензия	-0,502 (0,24)	4,335	1	0,037	0,605	0,485	0,725
Ишемическая болезнь сердца	-0,798 (0,323)	6,121	1	0,013	0,450	0,389	0,511
Хроническая сердечная недостаточность	0,842 (0,306)	7,569	1	0,006	2,322	2,115	2,529
Сахарный диабет	1,222 (0,346)	12,472	1	0,000	3,393	3,001	3,785

Как показано в табл. 6, бинарная логистическая регрессия, полипрагмазия, гипертония, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и диабет были тесно связаны с назначением препаратов с антихолинергической активностью. Однако назначенные препараты первого уровня, вызывающие низкие антихолинергические побочные реакции, не были связаны с увеличением частоты госпитализаций. Кроме того, увеличение потенциально не рекомендованных лекарственных средства (ПНЛС) и полипрагмазии было связано с увеличением общего АСВ.

Обсуждение

Наше исследование было посвящено оценке распространенности назначения препаратов с антихолинергическими свойствами и определению предикторов антихолинергической нагрузки у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационары г. Москвы. Проведенный анализ обнаружил назначение препаратов с антихолинергическими свойствами у 41,8 % пациентов. Этот показатель оказался ниже результатов, опубликованных *Weichert I, et al.* для госпитализированных пациентов (60,8 %) [23], но близким к данным других исследований [24, 25], оценивавших распространенность указанных назначений в общей популяции пациентов. Проведенное исследование продемонстрировало, что увеличение балла по шкале АСВ наблюдалось у пациентов старшего возраста, у пациентов старше 85 лет показатели были максимальными ($1,1 \pm 1,1$ против $0,7 \pm 1,1$ для возрастной подгруппы 65—74 лет и $0,6 \pm 1,1$ для пациентов 75—84 лет, $p = 0,001$). Увеличение с возрастом пациентов распространенности такой сопутствующей патологии, как хроническая сердечная недостаточность, отмеченное в нашем исследовании, согласуется с данными других авторов [26, 27]. По данным исследования *Salahudeen MS, et al.* (2015), распространенность воздействия антихолинергических препаратов в популяции пожилых пациентов варьировала от 22,8 до 55,9 % (при использовании различных шкал), многофакторный регрессионный анализ показал, что количественные оценки антихолинергического бремени по всем использованным шкалам были в значительной степени связаны с общим числом госпитализаций, с госпитализациями из-за падений, длительностью пребывания в стационаре и посещениями врачей общей практики ($p < 0,001$), самыми сильными предикторами этих исходов были показатели антихолинергической нагрузки, возраст 85 лет и старше, женский пол и полипрагмазия. Отличием данного исследования был средний балл антихолинергической нагрузки $0,33 \pm 0,61$, что значительно меньше результатов, полученных в нашем исследовании ($0,71 \pm 1,1$) [28].

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что антихолинергическая нагрузка формировалась преимущественно из препаратов, относящихся к уровню 1 (95 %), лишь в 3,3 % случаев отмечалось назначение препаратов уровня 3. Похожие результаты, подтверждающие значимость препаратов со слабо выраженными антихолинергическими свойствами в общей величине антихолинергической нагрузки, были показаны в работе *Weichert I, et al.* [23].

В отличие от других исследований опубликованных *Lowry E, et al.*, и *Shuichi W, et al.* [15, 16], наши результаты показали, что величина антихолинергической нагрузки, выраженная в баллах по шкале АСВ, не влияет на риск повышения частоты госпитализации среди пожилых пациентов. Это может быть связано с различиями в дизайне исследования и характеристиках исследуемой популяции. Также у пациентов в этом исследовании был более низкий индекс коморбидности по Чарльсону, чем в этих исследованиях.

В нашей работе было установлено, что сочетание полипрагмазии и использования потенциально не рекомендованных лекарственных средств может выступать в качестве фактора риска увеличения частоты госпитализаций. Ранее опубликованные работы отмечали ассоциацию общего числа препаратов, используемых пожилыми пациентами, с величиной антихолинергической нагрузки [20, 22, 27].

Использование бинарной логистической регрессии позволило обнаружить, что, по данным нашего исследования, величина антихолинергической нагрузки не являлась значимым предиктором увеличения частоты госпитализации. Была отмечена положительная связь между полипрагмазией и величиной антихолинергической нагрузки. У пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет, отмечался более высокий показатель балла по шкале антихолинергической нагрузки (АСВ). Стоит отметить, что в настоящий момент имеются сообщения о том, что препараты с антихолинергическими свойствами обладают проаритмическим и проишемическим действием [30].

Ограничения исследования

Ограниченный размер выборки не позволял анализировать все потенциальные прогностические ковариаты. Кроме того, используя для анализа данные медицинской документации пациентов, отражавшие анамнез до момента включения в исследование, мы не могли определить продолжительность использования антихолинергических средств и их дозу.

Заключение

Проведённое фармакоэпидемиологическое исследование продемонстрировало высокий уровень распространённости назначений препаратов с антихолинергическими свойствами в популяции пациентов пожилого и старческого возраста (41,9 % пациентов (ДИ 95 %: 41,1-42,7)). Средний балл по шкале АСВ составил $0,71 \pm 0,06$ (IQR 1-7). Вероятность воздействия АСВ составила 1,47 (ДИ 95 % = 1,33-1,63). Назначение препаратов с антихолинергической нагрузкой не было связано с увеличением частоты госпитализации (ОШ: 0,83, $p = 0,089$). Пациенты с баллом по шкале АСВ, отличным от 0, имели более высокие показате-

тели назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ОШ: 1,29, $p = 0,02$). Была выявлена ассоциация полипрагмазии с высокими показателями по шкале АСВ ($p = 0,001$).

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

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

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. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1333-41.
2. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci.* 2009;30:87-92.
3. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med.* 2000;93(9):457-62. PMID:11089480.
4. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2203-2210.
5. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-682.
6. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs Aging.* 2005;22:69-82.

7. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:2195-2201.
8. Hopcroft P, Peel NM, Poudel A, et al. Prescribing for older people discharged from the acute sector to residential aged-care facilities. *Intern Med J.* 2014;44:1034-7.
9. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD008165.
10. Block CK, Logue E, Thaler NS, et al. The interaction between medical burden and anticholinergic cognitive burden on neuropsychological function in a geriatric primary care sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2015;30(2):105-113.
11. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, et al. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *J Gerontol.* 1993;48:M181-6.
12. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.

13. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31.
14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
15. Shuichi W, Takahide F, Kosuke K. Risk of hospitalization associated with anticholinergic medication for patients with dementia. *Psychogeriatrics.* 2018;18:57-63.
16. Lowry E, Woodman R, Soiza R, et al. Drug burden index, physical function, and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:1584-1591.
17. Boustani M, Campbell N, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4(3):311-20.
18. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale—2012 Update. Available: www.agingbraincare.org/uploads/products/ACB_scale_-_legal_size.pdf.
19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-218.
20. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:170-5.
21. Pozzi C, Lapi F, Mazzaglia G, et al. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARE Dicomano study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:954-60.
22. Bhattacharya R, Chatterjee S, Carnahan RM, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic agents in elderly outpatients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:434-441.
23. Weichert I, Romero R, Tolonen J, Lebus C, et al. Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCI). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Oct;43(5):682-694. doi: 10.1111/jcpt.12694. Epub 2018 May 4.
24. Rémillard AJ. A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996 May;5(3):155-64.
25. Sujita WN, Sarah NH, Simon H, Prasad SN. Anticholinergic Component of the Drug Burden Index and the Anticholinergic Drug Scale as Measures of Anticholinergic Exposure in Older People in New Zealand: A Population-Level Study. *Drugs & Aging.* 2013;11:927-934.
26. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, et al. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:218-223.
27. Satabdi C, Sandhya M, Jeffrey TS, Rajender RA. Prevalence and Predictors of Anticholinergic Medication Use in Elderly Nursing Home Residents with Dementia. *Drugs and aging.* 2010;12:987-997.
28. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:85-90.
29. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168: 508-513.
30. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax.* 2013;68:114-116.
31. Jyrkka J, H Enlund, P Lavikainen, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 20(2011), pp. 514-522.

Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень

Решетько О.В., Гришин А.И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Аннотация. В статье изложена информация о современных препаратах для лечения первичных головных болей (в частности мигрени), которые находятся на стадиях клинических или доклинических исследований, или были недавно выведены на зарубежный фармацевтический рынок. Представлены классы данных препаратов, их механизм действия, а также результаты прошедших исследований.

Ключевые слова: мигрень; противомигренозные лекарственные препараты; первичные головные боли; кальцитонин-ген-связанный пептид; боль; PACAP₃; 5-HT_{1F}

Для цитирования:

Решетько О.В., Гришин А.И. Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.95—104. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10077.

Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine

Reshetko OV, Grishin AI

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia

Abstract. The article presents information about innovative drugs for the treatment of primary headaches (in particular, migraine), which are at the stages of clinical or preclinical studies, or were recently introduced to the foreign pharmaceutical market. The classes of these drugs, their mechanism of action, as well as the results of past studies are presents in article.

Keywords: migraine; antimigraine drugs; primary headaches; calcitonin-gene-related peptide (GCRP); pain; PACAP₃; 5-HT_{1F}

For citations:

Reshetko OV, Grishin AI. Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:95—104. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2019-10077.

Введение

На сегодняшний день проблема фармакотерапии головной боли является актуальной не только для специалистов, работающих в областях неврологии и клинической фармакологии, но и для всего населения в целом. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хотя бы однократный приступ цефалгии за один календарный год наблюдается у 50 % взрослого населения планеты [1]. При этом около 4 % взрослых людей страдают от частой хронической головной боли, эпизоды которой фиксируются более двух недель на протяжении одного месяца. На глобальном уровне сильная головная боль занимает третье место среди причин, лишаящих человека возможности полноценно функционировать, ухудшающих качество жизни и приводящих к значительным финансовым расходам [1]. При этом приступы цефалгии, наиболее мучительные и негативно влияющие на общее состояние, регистрируются у людей продуктивного возраста (с 15 до 60 лет) [2].

В соответствии с Международной классификацией головной боли (или Международной класси-

фикацией заболеваний, сопровождающихся головной болью) 3-го пересмотра (МКГБ-3-бета, 2013 г.), головные боли (ГБ) подразделяются на первичные, не связанные с заболеваниями головного мозга, мозговых сосудов и других структур, расположенных в области головы и шеи; вторичные или симптоматические, обусловленные причинным заболеванием; а также краниальные невралгии и лицевые боли. К первичным головным болям относятся мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ), а также другие первичные головные боли (например, связанная с физической, сексуальной нагрузкой, кашлевая ГБ, гипническая, громоподобная и др.) [3].

Мигрень среди ГБ является второй по частоте формой первичной цефалгии после головной боли напряжения. Её распространённость составляет около 14 %. Она обычно впервые проявляется в возрасте от 10 до 20 лет и чаще встречается у женщин [4].

В настоящее время для купирования приступов мигрени (в зависимости от их интенсивности) могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кисло-

та, ибупрофен и др.), ненаркотические анальгетики (парацетамол, метамизол натрия), триптаны (суматриптан, элетриптан и др.); для профилактики — β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), ингибиторы АПФ (кандесартан), противоэпилептические средства (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин) и некоторые другие препараты [5].

Создание принципиально новых препаратов с необычным механизмом действия для лечения и профилактики приступов мигрени на сегодняшний день является актуальным вопросом, так как у многих используемых в современной терапии мигрени препаратов имеются нежелательные эффекты и противопоказания. Кроме того, патология может быть устойчива к стандартным методам фармакотерапии. На данный момент на стадиях клинических исследований, а также регистрации находится несколько различных групп препаратов.

Селективные агонисты рецепторов серотонина подтипа 5-HT_{1F}

Согласно «серотониновой» теории, при мигрени имеется генетически обусловленный дефект обмена и химических превращений серотонина. Первые указания на то, что серотонин может принимать участие в развитии приступа мигрени, были получены более 40 лет назад, когда учёные обнаружили, что лекарственный препарат метисергид, который блокирует рецепторы серотонина, предотвращает или уменьшает интенсивность и частоту приступов. Однако связь между приступами мигрени и обменом серотонина оказывается более сложной. Перед приступом уровень серотонина в крови стремительно повышается, и резкое высвобождение этого медиатора ведёт к вазоконстрикции сосудов (продромальный период), однако серотонин быстро перерабатывается и выводится из крови. Снижение его уровня в ЦНС приводит к дисфункции эндогенной серотонинергической антиноцицептивной системы, нарушению центральной регуляции болевой чувствительности, что приводит к вазодилатации и развёртыванию приступа головной боли. Ряд исследователей считают, что мигрень является первичной нейрогенной церебральной дисфункцией с наличием генетически детерминированной стволовой недостаточности, выраженной кортикальной гиперактивности с периодически наступающими нарушениями функции гипоталамуса. Согласно другим исследованиям, резкие изменения уровня серотонина или других связанных с ним биохимических факторов включают механизм «обратной связи», и начинается циклический процесс нарастания болезненных симптомов [6].

Современная классификация серотониновых рецепторов выделяет семь их популяций, некоторые из которых имеют подтипы. На взаимодействии с этими

рецепторами основано действие многих лекарственных препаратов, применяемых для лечения мигрени. В патогенезе мигрени играют роль лишь некоторые из типов серотониновых рецепторов. Так, агонисты 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}-рецепторов эффективно купируют приступ [7]. Серотонин был первым нейромедиатором, чьё участие в патогенезе мигрени было предположено и впоследствии доказано. Точный механизм был подтвержден после того, как суматриптан, смешанный агонист 5-HT_{1B/1D}-рецепторов, был испытан в качестве препарата для купирования мигрени [8]. В начале 2000-х годов было предположено, что влияние на серотониновые рецепторы 5-HT_{1F}-подтипа может способствовать купированию приступа мигрени в обход сосудосуживающих эффектов [9].

5-HT_{1D}-подтип серотониновых рецепторов располагается в тригеминальном ганглии и окончаниях тройничного нерва, а менингеальные сосуды содержат главным образом 5-HT_{1B}-рецепторы. Триптаны (суматриптан и др.) реализуют своё действие через эти типы рецепторов. Активация 5-HT_{1B}-подтипа серотониновых рецепторов приводит к ингибированию тригеминоvascularной системы и подавлению высвобождения кальцитонин-ген родственного пептида, основного «медиатора» мигренозной головной боли [10].

Кальцитонин-ген-связанный пептид (англ. *calcitonin-gen-related polypeptide*, CGRP) — нейропептид, занимающий ключевое место в патофизиологии мигрени. Во время приступа мигрени CGRP выделяется из нейронов тройничного ганглия, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов и расширению краниальных сосудов. Вазодилатация и нейрогенное воспаление способствуют активации сенсорных волокон тройничного нерва, дальнейшему высвобождению вазоактивных веществ, в том числе CGRP, и модуляции передачи болевых импульсов в головной мозг. В настоящее время CGRP является наиболее активно изучаемой мишенью для исследования антимигренозных препаратов [11].

По данным ангиографических и экспериментальных исследований, триптаны могут вызывать вазоконстрикцию коронарных сосудов на 10-20 % в диаметре, при этом сосудосуживающий эффект является кратковременным. В терапевтических дозах препараты этой группы не вызывают ишемию у здоровых людей. У больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, применение триптанов может ассоциироваться с ишемией миокарда, поэтому применение этих препаратов у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы ограничено [10].

Рецепторы 5-HT_{1D} не расположены в других тканях и экспрессируются на очень низком уровне. Они функционируют как ауторецепторы в латеральных ядрах шва, однако они также были найдены в сердце, где контролируют выделение серотонина. Рецепторы, находящиеся в ЦНС, участвуют в регуляции

движения и тревожности, кроме того, они вызывают сужение сосудов в мозге. Полагалось, что избирательное воздействие на них могло бы снизить нежелательное вазоконстрикторное действие на сосуды. Однако в двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании избирательный агонист 5-HT_{1D} PNU-142633 не смог доказать клиническую эффективность, кроме того, вызывал нежелательные явления, такие как боль в груди и увеличение интервала QT [12].

Рецепторы 5-HT_{1F} расположены в тригеминальном ганглии и ядре тройничного нерва. Активация 5-HT_{1F}-рецепторов подавляет активацию и гипервозбудимость нейронов ядра тройничного нерва, что ведёт к ингибированию экстравазации плазмы в твёрдой мозговой оболочке и активации нейrogenного воспаления, которое считается возможной причиной мигрени [9]. Агонисты 5-HT_{1F} рецепторов были эффективны на животных моделях. Более поздние испытания показали эффективность и на людях. Главное преимущество — отсутствие прямого вазоконстрикторного эффекта [8].

На сегодняшний день также вызывает интерес клонированный подтип рецептора — 5-HT₇ [13]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что в условиях моделируемой пониженной чувствительности активация 5-HT₇ рецепторов оказывает антиноцицептивные эффекты на уровне спинного мозга и проноцицептивные эффекты на периферии [13].

LY-334370. Один из первых агонистов серотониновых 5-HT_{1F} рецепторов для лечения мигрени разрабатывался компанией Eli Lilly and Co. Несмотря на доказанную эффективность во II фазе клинических испытаний, исследования были остановлены в связи с обнаруженным токсическим действием препарата на печень у собак. Однако у других животных это не проявлялось, и авторы пришли к выводу, что токсичность может быть обусловлена как видовой, так и лекарственной специфичностью и не связана с механизмом действия соединения [14].

Lasmiditan (COL-144) (табл. 1). Ласмидитан — первый представитель класса дитанов — перспективного класса препаратов, избирательно воздействующих на 5-HT_{1F}-подтип серотониновых рецепторов (как и токсичный LY-334370) и в связи с этим не оказывающих периферического сосудосуживающего действия. II фаза клинических испытаний для определения дозы внутривенной формы была завершена в 2007 году [15], а в начале 2010 года для пероральной формы [16]. В рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании при внутривенных дозах 20 мг и выше препарат оказался эффективным при лечении острой мигрени [17]. Кроме того, при пероральном применении препарата также была продемонстрирована его безопасность и эффективность в лечении острой мигрени [18].

В испытаниях III фазы клинических исследований ласмидитан в дозировках 50, 100 и 200 мг сравнивался с плацебо [19]. В 2016 году было объявлено, что в ходе исследования были достигнуты первичные и вторичные конечные точки безболезненного состояния уже через два часа после введения дозы [20].

В ноябре 2018 года Eli Lilly & Co. подала заявки в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) на регистрацию ласмидитана. Препарат является весьма перспективным в лечении мигрени, так как не оказывает сосудосуживающего действия и в связи с этим может использоваться у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21].

По состоянию на апрель 2019 года препарат находится на стадии регистрации.

Препараты, влияющие на кальцитонин-ген-связанный пептид (антагонисты и моноклональные антитела)

Препараты, влияющие на CGRP, представляют собой перспективную группу препаратов для профилактики и лечения приступов мигрени.

На данный момент в разработке находятся две разные группы препаратов, воздействующих на CGRP. Группа с молекулой большего размера — *моноклональные антитела (Mab)* — *Erenumab*, *Fremanezumab*, *Galcanezumab*, *Eptinezumab*. Они предназначены для профилактики мигрени. В отличие от большинства лекарственных средств от мигрени, они применяются не ежедневно, а один раз в 2 недели, в месяц или в 3 месяца. До настоящего времени в клинических испытаниях второй и третьей фаз, а также в продолжающихся исследованиях долгосрочной эффективности и безопасности эти лекарства не показали никаких серьёзных нежелательных явлений. Тем не менее, пока не известно, какие проблемы могут возникнуть в связи с блокировкой CGRP при долгосрочном применении препаратов [22].

Группу с молекулами меньшего размера иногда называют «джепантами» (или «гепантами») — *atogepant*, *ubrogepant*, *olcegepant*, *telcagepant*, *ubrogepant*, и их клинические испытания были в основном направлены на купирование острых приступов мигрени [22].

Антагонисты CGRP

Olcegepant (BIBN-4096BS). Олъцеджепант — один из первых представителей класса джепантов, антагонист рецепторов CGRP для парентерального введения. Мета-анализ шести разных рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследований II фазы выявил эффективность и безопасность препарата по сравнению с плацебо [23]. Эффект препарата после внутривенного введения был сопоставим с триптанами. В ран-

доминированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы было показано, что ольцеджепант может быть эффективен при терапии острой мигрени и с меньшим числом нежелательных явлений. Однако ввиду низкой биодоступности возможно только парентеральное введение, что ограничивает применение препарата в клинической практике. С 2004 года клинических исследований не проводилось. Разработка препарата была остановлена, так как впоследствии были созданы новые антагонисты с возможностью перорального введения.

Telcagepant (МК-0974). Телкаджепант — антагонист рецепторов CGRP, разрабатывался компанией Merck & Co. Эффективность при пероральном применении была сравнима с золмитриптаном и ризатриптаном [24]. В 2009 году было прекращено клиническое исследование IIa фазы, в котором телкаджепант изучался для профилактики эпизодической мигрени, после выявления двух пациентов со значительными повышениями уровня сывороточных трансаминаз. Было указано, что телкаджепант, по предварительным данным, повысил уровень аланин-трансаминазы (АЛТ) у 11 из 660 участников исследования [25].

Rimegepant (BHV-3500, BMS-927711) (см. табл.). Римеджепант — представитель нового класса джепантов, антагонист рецепторов для CGRP. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы римеджепант в сравнении с плацебо в форме диспергируемых таблеток оказался быстрее по времени наступления эффекта. Кроме того, пациенты, получившие римеджепант, уже через 60 минут не испытывали симптомов боли после однократной дозы [26, 27]. Промежуточные результаты продолжающегося исследования безопасности, начатого в ноябре 2018 года показали, что профиль безопасности и переносимости препарата соответствует предыдущим клиническим данным. Токсическое действие на печень отсутствует [28]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с регулярным планируемым дозированием препарата (75 мг) для профилактического лечения мигрени, и компания рассчитывает сообщить о результатах этого исследования в 2019 году [29].

В первом квартале 2019 года компанией Biohaven были представлен пакет документов в FDA, включающий предварительные данные по клинической безопасности и эффективности препарата, результаты доклинических исследований и др. Biohaven подчеркнула ранее объявленные положительные данные трёх ключевых испытаний III фазы. Подача заявки на регистрацию римеджепанта в FDA планируется во втором квартале 2019 года [29].

Ubrogepant (BHV-3500, BMS-927711) (см. табл.). Уброджепант — новый антагонист рецепторов CGRP, разрабатываемый компанией Allergan plc.

Вероятно, это будет первый вышедший на зарубежный рынок препарат из класса джепантов. 11 марта 2019 г. Allergan plc. объявила, что FDA приняло заявку на регистрацию пероральной формы уброджепанта для острого лечения мигрени у взрослых [30]. Подача заявки основана на успешном завершении четырёх клинических испытаний — двух ключевых исследований, которые продемонстрировали эффективность, безопасность и переносимость уброджепанта, а также двух дополнительных исследований безопасности [31—33].

В июне 2018 г. Allergan plc. объявила положительные результаты клинических исследований IIb фазы при оценке эффективности, безопасности перорального препарата *Atogepant* (AGN-241689) (см. табл.). Это первый разработанный пероральный антагонист CGRP для лечения приступов мигрени. Компания продолжает исследования III фазы [30].

Моноклональные антитела к CGRP

Erenumab (AMG-334) (см. табл.). Эренумаб (единственное торговое наименование — Aimovig®) представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело кальцитонина-ген-связанного пептида для профилактики мигрени. Это первый зарегистрированный препарат из группы моноклональных тел к CGRP, одобренный в 2018 году.

В 2014 году изучение функциональной активности и селективности AMG-334 подтвердило, что данное соединение является сильным и селективным антителом против человеческого CGRP-рецептора с потенциалом предотвращения мигрени [34].

В клиническом исследовании III фазы STRIVE 95 препарат значительно уменьшил число дней мигрени в месяц на 3,2 в группе с 70 мг и 3,7 в группе с 140 мг по сравнению с 1,8 в группе плацебо (0 мг) [35].

В 2017 году на ежегодном собрании Американского общества головной боли компания Novartis представила данные комплексных клинических исследований, которые показали, что эренумаб является безопасным и эффективным средством профилактики мигрени у пациентов с 4 или более днями мигрени в месяц. Эренумаб значительно сократил количество дней мигрени в месяц (англ. *migraine headache day*, МНД) у пациентов, страдающих хронической мигренью, связанной с чрезмерным употреблением лекарственных препаратов [36].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США 17 мая 2018 года зарегистрировало эренумаб для профилактического лечения мигрени у взрослых [37]. Розничная цена в США ожидается на уровне 575 долл. США за инъекцию, вводимую 1 раз в месяц, или 6,9 тыс. долл. США в год. По прогнозам некоторых аналитиков, стоимость годового курса препарата может составить 10 тыс. долл. США.

1 июня 2018 г. Novartis объявила, что Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовал одобрить эренумаб для профилактики мигрени у взрослых, у которых приступы заболевания наблюдаются минимум 4 раза за месяц. Препарат был зарегистрирован EMA 31 июля 2018 года [38] и по состоянию на сентябрь 2018 года оцениваются его клиническая и экономическая эффективность Национальным институтом здравоохранения и повышения квалификации для изучения возможности использования в системе национальной службы здравоохранения Англии (National Health Service, NHS) [39]. Препарат вводят подкожно в живот, бедро или предплечье в дозах 70 или 140 мг один раз в месяц с помощью автодозатора. Наиболее частыми нежелательными явлениями в клинических исследованиях (возникающими как минимум у 3 % пролеченных пациентов и чаще, чем у плацебо) были реакции в месте введения и запор [40].

Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, RN-307) (см. табл.). Фреманезумаб (единственное торговое наименование Ajovy®) был открыт и разработан компанией Rinat Neuroscience, приобретён Pfizer в 2006 году, а затем лицензирован Teva [41].

Это полностью гуманизированное моноклональное антитело, направленное против α - и β -кальцитонин-родственных полипептидов (CGRP). Оно используется для профилактического лечения мигрени, и было показано, что оно эффективно у пациентов, страдающих четырьмя или более приступами в месяц [42, 43].

Фреманезумаб стал вторым одобренным FDA США препаратом моноклональных антител к CGRP для профилактики мигрени в сентябре 2018 года [44].

В апреле 2019 года одобрен для маркетинга и использования в Европейском союзе [45, 46].

Фреманезумаб — единственное одобренное моноклональное тело к CGRP, которое может применяться раз в три месяца: обычно назначают в виде 1 инъекции (225 мг) один раз в месяц или в виде 3 инъекций (в отдельных шприцах, 675 мг) один раз каждые 3 месяца. Противопоказан лицам до 18 лет. Из нежелательных явлений отмечаются аллергические реакции, которые могут возникнуть в течение 1 месяца после инъекции [47].

Galcanezumab (LY2951742) (см. табл.). Галканезумаб (Emgality®) — моноклональное антитело к рецепторам CGRP. Препарат разрабатывался Eli Lilly & Co. Данные трёх клинических исследований III фазы — EVOLVE-1 [48], EVOLVE-2 [49] и REGAIN [50] — с участием 2 901 больных показали, что у субъектов, получавших галканезумаб, наблюдалось значительно более существенное уменьшение показателя MHD по сравнению с группой плацебо. В исследо-

вании EVOLVE-1 и EVOLVE-2 более трети субъектов достигли снижения показателя MHD как минимум на 75 % по сравнению с 19,3 и 17,8 % соответственно в группе плацебо.

В сентябре 2018 года галканезумаб был одобрен FDA и таким образом стал третьим выведенным на рынок моноклональным телом к CGRP. Стоимость лечения составляет ориентировочно \$6900 в год, или \$575 месяц. Это примерно совпадает с ценами на другие препараты группы [51].

В ноябре 2018 г. EMA одобрила применение моноклонального антитела Emgality® в форме инъекций 1 раз в месяц для профилактики мигрени у взрослых, у которых приступы заболевания наблюдаются не менее четырёх дней в месяц [52].

Для профилактики мигрени галканезумаб принимается в первой дозе в 2 инъекции (240 мг), затем 1 инъекцию (120 мг) один раз в месяц. Вводится подкожно. Возможны аллергические реакции: крапивница, затруднённое дыхание, отёк лица, губ, языка или горла, возникающие в том числе через несколько дней после инъекции [53].

В середине апреля 2019 года на сайте Государственного Реестра лекарственных средств России зарегистрировано планируемое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности галканезумаба у пациентов с эпизодической мигренью. Планируется участие 100 пациентов, начало — 15 мая 2019 года [54].

В июне 2019 года препарат был одобрен FDA для лечения эпизодической кластерной головной боли [56].

Eptinezumab (ALD403) (см. табл.). Эптинезумаб (ранее ALD403) является экспериментальным препаратом, разрабатываемым компанией Alder Biopharmaceuticals для лечения мигрени. Это моноклональное антитело, родственное к α - и β -кальцитонин-ген-родственным пептидам. Исследование II фазы доказало эффективность ALD403 в профилактическом лечении мигрени у пациентов с высокой частотой и длительностью приступов мигрени в месяц.

Согласно данным исследований III фазы, уже после первого введения препарата у 61 % пациентов было отмечено сокращение на 50 % числа дней с головной болью (аналогичный показатель у 39 % участников из группы контроля). У 33% пациентов, принимавших эптинезумаб, зафиксировано снижение частоты приступов мигрени более чем на 75 %, тогда как в группе контроля о таком же улучшении сообщили только 15 % пациентов. Полный ответ на терапию (100 % отсутствие дней с головной болью) наблюдалось у 15 и 5 % пациентов в группе эптинезумаба и плацебо соответственно [55, 57].

На данный момент препарат находится в III фазе клинических испытаний [58].

Антитела, нацеленные на кальцитониновый ген-связанный пептид или его рецептор, являются

единственным профилактическим лечением, разработанным специально для мигрени. Таким образом, эти антитела показали положительные результаты в клинических испытаниях, но не являются эффективными для всех пациентов, поэтому необходимо определить новые фармакологические мишени.

Блокаторы рецепторов PACAP38 и PAC

Полипептид-38, активирующий аденилатциклазу (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide, PACAP-38) — широко распространённый нейропептид, является мощным индуктором мигреноподобных приступов, но механизм этого не был полностью выяснен. Из-за способности PACAP-38 индуцировать приступы мигрени, а также в связи с его расположением в структурах, которые играют роль в данной патологии, PACAP-38 стал рассматриваться как новая мишень воздействия для терапии мигрени. В соответствии с этим антитела против PACAP-38 (ALD1910) и рецептора PAC (AMG301) на данный момент разрабатываются. AMG301 находится на II фазе клинических испытаний. Пока не опубликовано никаких результатов, но в доклинических исследованиях AMG301 показал эффективность, сопоставимую таковой у триптанов. Если эти антитела оказываются эффективными для лечения мигрени, то необходимо будет изучить несколько аспектов их действия: например, потенциальные побочные эффекты длительной блокады рецептора PACAP-38. Кроме того, важно изучить, действительно ли эти антитела представляют терапевтическое преимущество для пациентов, которые не отвечают на терапию CGRP-антителами. Разработка антител к PACAP-38 и возможности блокирования рецепторов PAC является перспективным методом терапии мигрени, однако результаты клинических исследований необходимы для подтверждения их эффективности и профиля побочных эффектов [59].

ALD-1910 (см. табл.). ALD1910 является генетически спроектированным моноклональным антителом. Открыто и разрабатывается компанией Alder Biopharmaceuticals для блокирования полипептида-38 (PACAP-38), активирующего аденилатциклазу, участие которой опосредованно влияет на начало мигрени. Результаты исследований показывают, что ALD1910 представляет потенциальное терапевтическое антитело, которое может быть перспективным для профилактики мигрени у пациентов, которые имеют недостаточный ответ на другие методы терапии [60].

Препарат находится на стадии доклинических исследований, однако ALD1910 в настоящее время проходит процедуру IND (Investigational New Drug, IND), которая позволит проведение клинических исследований. Alder рассчитывает начать первое клиническое исследование человека к концу 2019 года [61].

AMG 301 (см. табл.). Препарат разрабатывается Novartis и Amgen, находится на стадии клинических исследований. В феврале 2019 г. завершилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы для оценки эффективности и безопасности AMG 301 у пациентов с хронической мигренью или эпизодической мигренью, однако результаты ещё не опубликованы [62].

Другие препараты

Офтальмологический раствор тимолола (0,5 %) (см. табл.). Тимолол — неизбирательный β -блокатор, использующийся преимущественно для лечения глаукомы. Глазные капли с тимололом обеспечивают идеальный и быстрый маршрут доставки, который избегает метаболизма путём первого прохождения через печень и также достигает максимальной концентрации плазмы не позднее 15 минут после введения.

Некоторые исследования выдвигают аргумент, что офтальмологический раствор тимолола может быть полезен для некоторых пациентов, страдающих мигренью. Каждый испытуемый был рандомизирован, чтобы начать терапию с тимолола малеата 0,5 % или плацебо. Пациенты наблюдались ежемесячно в течение четырёх месяцев. Им было предписано закапывать по одной капле в оба глаза при начале мигрени и через 30 минут, если это необходимо. Всего было изучено 198 приступов мигрени у 10 человек. В конце исследования испытуемым было предложено оценить степень эффективности снижения боли по шкале от одного до четырёх. Общая эффективность тимолола составила 2,4 по сравнению с 1,4 при плацебо [63]. Препарат находится во II фазе клинических исследований по данному показанию [64].

IONIS-PKCRx (см. табл.). Ингибитор синтеза прекалликреина и брадикинина. Препарат разрабатывается компанией IONIS Pharmaceuticals Inc для лечения наследственного ангионевротического отёка [65]. Прекалликреин — предшественник плазменного калликреина — сериновой протеазы, под воздействием которой из кининогенов образуются кинины — пептиды с мощным сосудорасширяющим действием. Немаловажная роль в патогенезе мигрени отводится брадикинину. В апреле 2019 года было завершено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы, оценивающее эффективность и безопасность IONIS-PKCRx (ISIS 546254) для профилактики хронической мигрени, однако результаты пока не опубликованы [66].

M207-ADAM (золмитриптан) — система микроигл (см. табл.). Разрабатывается Zosano Pharma Corporation. Микроиглы с лекарственным покрытием золмитриптана проникают в эпидермис и дерму, где препарат растворяется и поступает в кровоток. В феврале 2017 г. компания объявила статистически значимые результаты, которые показали, что доза

3,8 мг M207 соответствовала обоим конечным точкам [67]. В ноябре 2017 года компания объявила о начале своего долгосрочного исследования безопасности, оценивающего M207 [68], и рассчитывает подать новую заявку на препарат для M207 в четвертом квартале 2019 года [69].

Заключение

Таким образом, в настоящее время на стадии доклинических и клинических исследований, а также на стадии регистрации находится несколько препаратов из разных групп. В большинстве своём данные препараты представлены принципиально новыми

классами соединений (дитаны, джепанты, моноклональные антитела к CGRP, PACAP-38) с инновационными механизмами действия, однако имеются и известные препараты в новых лекарственных формах (система микроигл золмитриптана). Препараты новых групп открывают возможности качественно новой терапии мигрени, в том числе эффективной для пациентов, толерантным к другим методам терапии. Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, находящихся на стадиях доклинических и клинических исследований, ожидаются. Для зарегистрированных препаратов проводится изучение долгосрочной безопасности и эффективности в пострегистрационных клинических исследованиях.

Таблица

Новые препараты для лечения и профилактики приступов мигрени

Препарат	Группа	Производитель / Исследователь	Фаза исследований
Lasmiditan COL-144	Селективные агонисты рецептора серотонина подтипа 5-HT _{1F}	Eli Lilly and Company, США	Фаза III (Регистрация)
Rimegepant BHV-3500 BMS-927711 Rimegepant Zydis®	Антагонисты рецепторов к кальцитонин-ген-связанному пептиду	Biohaven Pharmaceutical, США	Фаза III
Ubrogepant BHV-3500 BMS-927711		Allergan, Plc, Ирландия	Фаза III (Регистрация)
Atogepant AGN-241689			Фаза III
Erenumab AMG-334 Aimovig®	Моноклональное антитело кальцитонина-ген-связанного пептида	Novartis, Швейцария	Фаза IV
Fremanezumab TEV-48125 LBR-101 RN-307 Ajovy®		Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль	Фаза IV
Galcanezumab (LY2951742) Emgality®		Eli Lilly and Company, США	Фаза IV (В России проводятся исследования III фазы)
Eptinezumab (ALD403)		Alder Biopharmaceuticals, США	Фаза III
ALD1910	Антитела против PACAP-38 (полипептид-38, активирующий аденилатциклазу)	Alder Biopharmaceuticals, США	Доклинические исследования
AMG301	Антитела против PAC	Amgen + Novartis	Фаза II
Тимолол (офтальмологический раствор 0,5 %)	Неизбирательные β-блокаторы	Медицинский центр Университета Канзаса, США	Фаза II
IONIS-PKRx	Ингибитор синтеза прекалликреина и брадикинина	IONIS Pharmaceuticals Inc., США	Фаза II
M207 Microneedle System 3.8 mg Система микроигл Золмитриптан	Триптан. Агонисты 5-HT _{1B/1D} -серотониновых рецепторов	Zosano Pharma Corporation, США	Фаза III

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

SPIN-код: 7569-7915

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Гришин Антон Игоревич

Аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Reshetko Olga

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

SPIN-code: 7569-7915

MD, professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Grishin Anton

Post-graduate student, Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Литература / References

1. who.int [интернет]. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения "Головные боли", 2016 [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [who.int [internet]. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravooohraneniya. Informatsionnyy byulleten' Vsemirnoy Organizatsii Zdravooohraneniya "Golovnye boli", 2016 [dostup ot 7.05.2019]. Dostup po ssylke <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (In Russ).]
2. Сидоренко И. Новые подходы к лечению головной боли напряжения // *НейроNews*. — 2013. — Т.2. — №6 — С. 66—68. [Sidorenko I. Novye podkhody k lecheniyu glavnoi boli napryazheniya. *NeiroNews*. 2013;4(2):66-68. (In Russ).]
3. International Headache Society 2018. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
4. Осипова В.В. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия. Информационное письмо (для неврологов, терапевтов, врачей общей практики). — Ростов-на-Дону: Издательство Антей. — 2011. — 51 с. [Osipova VV. Pervichnye glavnye boli: klinika, diagnostika, terapiya. Informatsionnoe pismo (dlya nevrologov, terapevtov, vrachei obshchei praktiki). Rostov-na-Donu.: Izdatel'stvo Antei. 2011. (In Russ).]
5. Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. [Osipova VV. Pervichnye glavnye boli: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. (In Russ).] URL: https://painrussia.ru/news/Перв%20ГБ_ДЗМ_2017.pdf
6. Кое-что еще о мигрени // *Наука и жизнь*. — 2001. — №12. [Koe-cto eshe o migreni. *Nauka i zhizn'*. 2001;12. (In Russ).]
7. Садохва К.А., Головкин Т.Г. Роль серотонина в патогенезе и лечении мигрени. *Медицинские новости*. — 2005. — №4. — С. 40-43. [Sadokha KA, Golovkin TG. Rol' serotonina v patogeneze i lechenii migreni. *Meditsinskije novosti*. 2005;4(4):40-43. (In Russ).]
8. Agosti RM. 5-HT_{1F} and 5-HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. *NS & Neurological Disorders — Drug Targets*. 2007;6(4):235-237.
9. Phebus LA, Ramadan NM, Skljarevski V, et al. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia*. 2003;23(8):776-785.
10. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., и др. Инновационные методы лечения мигрени // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 23. — №30. — С. 27-30. [Azimova YuE, Rachin AP, Ishchenko KA, et al. Innovatsionnye metody lecheniya migreni. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(30):27-30. (In Russ).]
11. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор) // *Международный неврологический журнал*. — 2018. — Т.96. — №2. — С.38-44. [Dubenko OYe. Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review). *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2018;(2):38-44. (In Russ).] DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481
12. Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Leibowitz MT. Safety and Efficacy of PNU-142633, a Selective 5-HT_{1D} Agonist, in Patients with Acute Migraine. *Cefalgia*. 2001;21(7):727-732. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2001.00208.x
13. Brenchat A, et al. Role of peripheral versus spinal 5-HT₇ receptors in the modulation of pain undersensitizing conditions. *European Journal of pain*. 2012;16(1):72-81. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.07.004
14. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9289):1230-1234. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06347-4
15. clinicaltrials.gov [Internet]. A Placebo-Controlled Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 in the Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384774>
16. clinicaltrials.gov [Internet]. Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883051>
17. Ferrari MD, Frkkl M, Reuter U, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan — a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1170-1178. DOI: 10.1177/0333102410375512
18. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurology*. 2012;11(5):405-413. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9
19. clinicaltrials.gov [Internet]. Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine (SPARTAN) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605174>
20. clinicaltrials.gov [Internet]. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine (GLADIATOR) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565186>
21. FierceBiotech [Internet]. Eli Lilly files for FDA approval of migraine drug lasmiditan [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.fiercebiotech.com/biotech/lilly-files-for-fda-approval-migraine-drug-lasmiditan>

22. HealthCentral [Internet]. New CGRP Migraine Treatments in Development — March, 2016, Report [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.healthcentral.com/article/new-cgrp-migraine-treatments-in-development-march-2016-report>
23. Gang Yao, Tingmin Yu, Ximei Han, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: A meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2013;8(10):938-947. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.10.009
24. Ho TW, Mannix LK, Assaid C, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-1312. DOI: 10.1212/01.WNL.0000286940.29755.61
25. clinicaltrials.gov [Internet]. MK0974 (Telcagepant) for Migraine Prophylaxis in Patients With Episodic Migraine (0974-049) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00797667>
26. clinicaltrials.gov [Internet]. Trial in Adult Subjects With Acute Migraines [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461757>
27. MPR [Internet]. Rimegepant Zydis ODT Beneficial in Phase 3 Migraine Trial [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.empr.com/home/news/drugs-in-the-pipeline/rimegepant-zydis-odt-beneficial-in-phase-3-migraine-trial/>
28. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy and Safety Trial of Rimegepant for Migraine Prevention in Adults [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732638>
29. Drugs.com [Internet]. Biohaven Announces Completion of Pre-NDA Meeting With FDA for Oral CGRP Receptor Antagonist Rimegepant [cited 2019 May 7]. Available from https://www.drugs.com/clinical_trials/biohaven-announces-completion-pre-nda-meeting-fda-oral-cgrp-receptor-antagonist-rimegepant-18098.html
30. Allergan [Internet]. Allergan Announces FDA Acceptance of New Drug Application for Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-announces-fda-acceptance-of-new-drug-appl>
31. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE II) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709>
32. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE I) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020>
33. clinicaltrials.gov [Internet]. An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Ubrogepant in the Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873221>
34. Xu C, Shi L, Rao S, et al. EHMTI-0315. AMG 334, the first potent and selective human monoclonal antibody antagonist against the CGRP. *The Journal of Headache and Pain*. 2014 Sep;54(Suppl. 1):1417-1418. DOI: 10.1186/1129-2377-15-S1-G43
35. Pharma World Magazine [Internet]. Erenumab to prevent migraine: results from phase III STRIBE [cited 2019 May 7]. Available from <http://www.pharmaworldmagazine.com/erenumab-prevent-migraine-results-phase-iii-tribe/>
36. Novartis presents data demonstrating efficacy of AMG 334 (erenumab) in migraine prevention at the American Headache Society Annual Meeting [Internet]. [cited 2019 May 7] Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-presents-data-demonstrating-efficacy-amg-334-erenumab-migraine>
37. fda.gov [Internet]. FDA approves novel preventive treatment for migraine [cited 2019 May 7]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-preventive-treatment-migraine>
38. TheGuardian.com [Internet]. First drug to prevent chronic migraines approved by EU [cited 2019 May 7]. Available from: <https://www.theguardian.com/science/2018/jul/31/first-ever-pill-to-prevent-chronic-migraines-approved-by-eu>
39. Novartis [Internet]. Novartis receives positive CHMP opinion for Aimovig® (erenumab) for the prevention of migraine [cite 2019 May 7]. Available from <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-positive-chmp-opinion-aimovig-erenumab-prevention-migraine>
40. Drugs.com [Internet]. Aimovig Approval History [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/history/aimovig.html>
41. biospace.com [Internet]. Pfizer Inc. To Acquire Rinat Neuroscience Corporation [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.biospace.com/article/releases/pfizer-inc-to-acquire-rinat-neuroscience-corporation/>
42. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2018 May;319(19):1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
43. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, et al. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinicaltrials.gov. *Headache: The journal of Head and Face Pain*. 2019;59(6):880-890. DOI:10.1111/head.13534
44. Medscape [Internet]. FDA Approves Fremanezumab (Ajovy) for Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.medscape.com/viewarticle/902071>
45. PMLive.com [Internet]. Teva's migraine injection approved in Europe [cited 2019 May 7]. Available from https://www.pmlive.com/pharma_news/tevas_migraine_injection_approved_in_europe_1283616
46. businesswire.com [Internet]. Teva's AJOVY® Receives EU Approval Offering Patients the First and Only Anti-CGRP Treatment with Both Quarterly and Monthly Dosing for the Prophylaxis of Migraine in Adults [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.businesswire.com/news/home/20190401005452/en/>
47. Drugs.com [Internet]. Fremanezumab [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/mtm/fremanezumab.html>
48. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study (EVOLVE-1) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614183>
49. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Efficacy & Safety of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study (EVOLVE-2) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614196>
50. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine (REGAIN). [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261>
51. CNBC [Internet]. US FDA approves Lilly migraine drug at a price that is the same as its rivals [cited 019 May 7]. Available from <https://www.cnbc.com/2018/09/28/us-fda-approves-lilly-migraine-drug-at-a-price-that-is-the-same-as-its-rivals.html>
52. Фармацевтический вестник [интернет]. Еврокомиссия одобрила Emgality для профилактики мигрени [доступ от 7.05.2019]. Доступно по ссылке <https://pharmvestnik.ru/content/news/Evrokomissiya-odobrila-Emgality-dlya-profilaktiki-migreni.html>
53. Drugs.com [Internet]. Galcanezumab [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/mtm/galcanezumab.html>
54. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Оценка эффективности и безопасности галканезумаба у пациентов с эпизодической мигренью [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CISatementGUID=f2bb0510-0db1-4661-ba61-f26f0a1e42f0&CIPermGUID=B76D68CF-AB7B-4FD9-95E8-7A9B4F453F7B>
55. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Alder Announces Eptinezumab Significantly Reduces Migraine Risk Meets Primary and All Key Secondary Endpoints in Pivotal PROMISE 2 Phase 3 Trial for Chronic Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-announces-eptinezumab-significantly-reduces-migraine-risk>
56. Российская Фармацевтика [интернет]. FDA одобрило препарат для лечения эпизодической кластерной головной боли [доступ от 5.06.2019]. Доступ по ссылке <http://pharmapractice.ru/156333> [Rossijskaya Farmacevtika [internet]. FDA odobrilo preparat dlya lecheniya epizodicheskoy klasternoj golovnoj boli [dostup ot 5.06.2019]. Dostup po ssylke <http://pharmapractice.ru/156333> (In Russ).]
57. ГК Ремедиум [интернет]. Alder успешно испытала новый препарат для лечения мигрени [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=73186> [GK Remedium [internet]. Alder uspeshno ispytala novyy preparat dlya lecheniya migreni [dostup ot 7.05.2019]. Dostup po ssylke <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=73186> (In Russ).]
58. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Eptinezumab [cited 2019 May 2017]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-announces-eptinezumab-significantly-reduces-migraine-riskhttps://www.alderbio.com/pipeline/eptinezumab/>
59. Rubio-Beltran E, Correnti E, Deen M, et al. PACAP38 and PAC1 receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain*. 2018;19(1). DOI:10.1186/s10194-018-0893-8

60. Moldovan Loomis C, Dutzar B, Ojala E, et al. Pharmacologic Characterization of ALD1910, a Potent Humanized Monoclonal Antibody against the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;369(1):26-36. DOI:10.1124/jpet.118.253443
61. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Alder BioPharmaceuticals Reports First Quarter 2019 Financial and Operating Results [cited 2019 May 7]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-reports-first-quarter-2019-financial>
62. clinicaltrials.gov [Internet]. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. [Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>
63. Gratton S, Cossack M. Answering the Call: A Prospective Look at the Role of Timolol Eye Drops in the Treatment of Acute Migraine. *Missouri Medicine*. 2018;115(6):520-521.
64. clinicaltrials.gov [Internet]. A Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Timolol Ophthalmic Solution as an Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836664>
65. Ionis [Internet]. Ionis Innovation: Our antisense-powered pipeline [cited 2019 May 7] // Available from <https://www.ionispharma.com/ionis-innovation/pipeline/>
66. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy and Safety of IONIS-PKRx for Preventive Treatment of Chronic Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108469>
67. Tepper S, Dodick D, Schmidt P, Kellerman D. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(4):509-517. DOI:10.1111/head.13482
68. clinicaltrials.gov [Internet]. A Study to Evaluate the Long-Term Safety of M207 in the Acute Treatment of Migraine (ADAM) [cited 2019 May 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03282227>
69. ZosanoPharma [Internet]. Zosano Treats over 4,000 Migraines and Reaches an Important Goal in M207-ADAM Long-term Safety Study [cited 2019 May 7]. Available from <http://ir.zosano-pharma.com/news-releases/news-release-details/zosano-treats-over-4000-migraines-and-reaches-important-goal>



Издательство ОКИ

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

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



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

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

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

