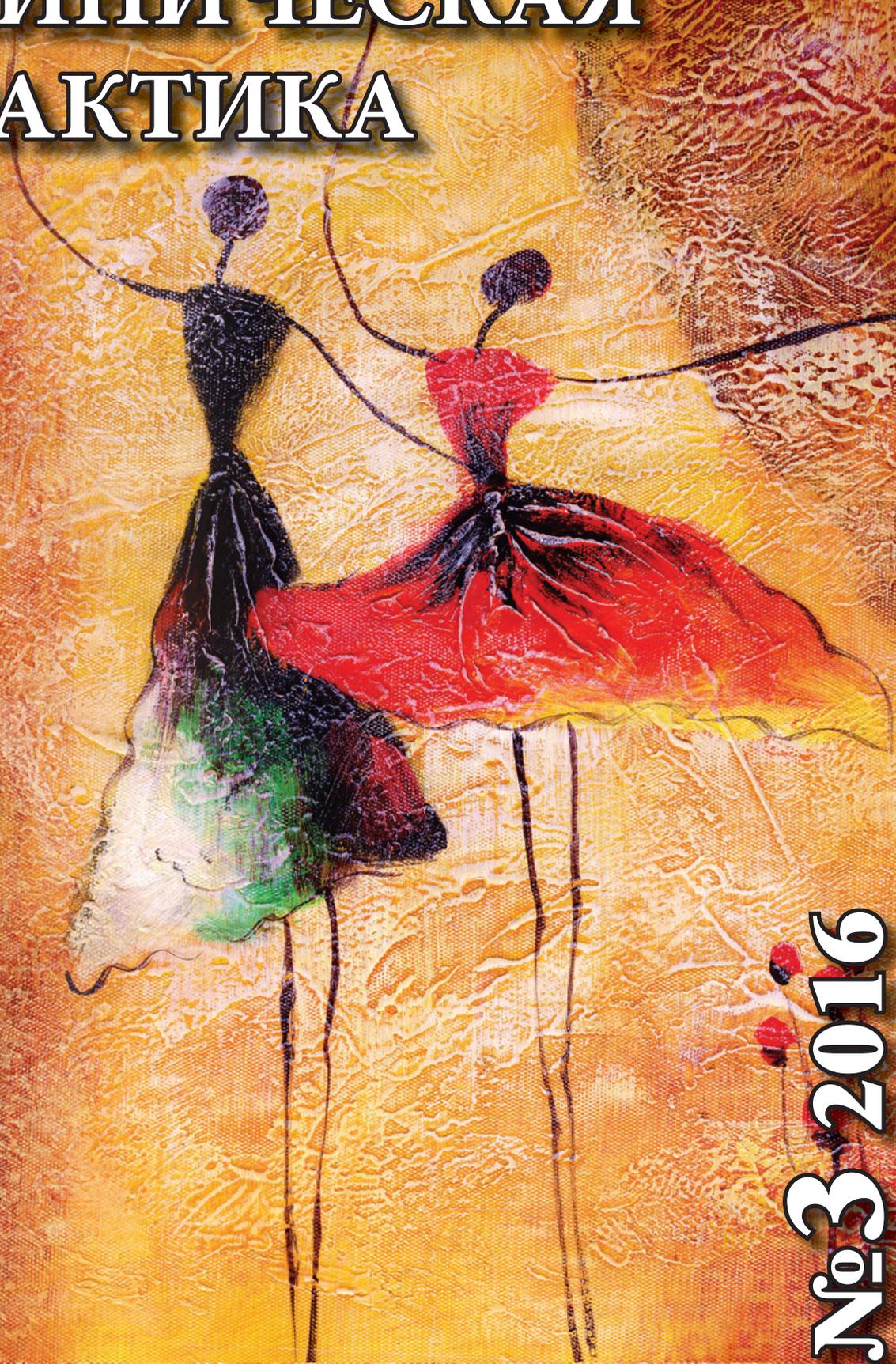


КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№3 2016



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

Основные направления научной деятельности

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

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



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ЗЫРЯНОВ С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Незнанов Н.Г.
Батурич В.А.	Омельяновский В.В.
Белоусов Ю.Б.	Спаский А.А.
Верлан Н.В.	Сычёв Д.А.
Вольская Е.А.	Ушкалова Е.А.
Гуревич К.Г.	Фитилев 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.

Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 11.11.2016.
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,
www.mediacolor.ru
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.
Оформить подписку можно
через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог
«Пресса России» — **подписной индекс 45071**

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

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

Сайты	Журналы
PharmacoKinetics.ru	Фармакокинетика и Фармакодинамика
ClinVest.ru	Качественная клиническая практика
Clinical-Pharmacy.ru	Клиническая фармация
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Антибиотики и Химиотерапия
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе
Крысанов И.С., Факеева Т.С., Котенко О.Н. 4

Сравнительный фармакоэкономический анализ комбинированного препарата оксикодон/налоксон и трансдермальной формы фентанила
Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. 13

Фармакоэкономический анализ применения препарата Актемра® в первой линии лечения ревматоидного артрита в режимах комбинированной и монотерапии
Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. 22

Обзор результатов фармакоэкономических исследований применения антиагрегантных препаратов в терапии пациентов с острым коронарным синдромом
Зырянов С.К., Думченко Е.В. 36

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Изучение безопасности и переносимости противотуберкулезного препарата тиозонид при однократном приёме возрастающих доз
Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Буренков М.С. 43

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

История становления этического регулирования биомедицинских исследований в государствах-участниках СНГ
Кубарь О.И., Микиртичан Г.Л., Никитина А.Е., Владимирова Е.Ю., Пынченкова Л.А. 49

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра
Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Родоман Г.В., Жогин С.И., Бабак О.А., Милева О.И., Думова С.В. 56

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности и безопасности
Верлан Н.В., Ковальская Г.А., Жукова Д.Я., Кочкина Е.О., Солонухина О.А. 66

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки
Зайцева О.Е. 73



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

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

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

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Krysanov I.S.
Baturin V.A.	Morozova T.E.
Belousov U.B.	Neznanov N.G.
Cheberda A.E.	Omelyanovskii V.V.
Cheltsov V.V.	Spassky A.A.
Fitilev S.B.	Sychev D.A.
Frolov M.U.	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.

Design by Design2pro.ru
Signed in print: 11.11.2016.
Printing house: LCC «MEDIACOLOR»,
www.mediacolor.ru
105187, Moscow, Volnaya street, 28
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

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

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

LLC «Publisher OCI»

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

Sites	Journals
PharmacoKinetica.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

WEB-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR

Zyryayov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of using the darbepoetin alfa
to correct anemia in patients with chronic renal failure who are on
hemodialysis or peritoneal dialysis
Krysanov I.S., Fakeeva T.S., Kotenko O.N. 4

Comparative pharmacoeconomic analysis of oxycodone/naloxone
combination analgesic and fentanyl transdermal delivery system
Cheberda A.E., Belousov D.U. 13

Pharmacoeconomic analysis of Actemra® in first-line treatment of rheumatoid
arthritis in the modes of combination and monotherapy
Zyryayov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.U. 22

Review the results of pharmacoeconomic trials of antiplatelet drugs
in the treatment of patients with acute coronary syndrome
Zyryayov S.K., Dumchenko E.V. 36

DRUG SAFETY

The safety and tolerability study of tiozonid in single dose with it increasing
Savchenko A.U., Ramenskaya G.V., Bourenkov M.S. 43

BIOMEDICAL ETHICS

The history of ethical regulation of biomedical research
in the CIS member states
*Kubar O.I., Mkrtychyan G.L., Nikitina A.E., Vladimirova E.U.,
Pynchenkova L.A.* 49

FORMULARY SYSTEM

The use of antimicrobial drugs in preterm newborn:
the experience of creating the formulary
*Ivzhits M.A., Zyryayov S.K., Ushkalova E.A., Rodoman G.V., Zhogin S.I.,
Babak O.A., Milyeva O.I., Dumova S.V.* 56

EXPERTS' OPINION

The interchangeability of drugs from line items of pharmaceutical compliance
and clinical efficiency and safety
*Verlan N.V., Kovalskaya G.A., Zhukova D.Ya., Kochkina E.O.,
Solodukhina O.A.* 66

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Possibilities of therapeutic drug monitoring during folic
acid supplementation for prevention of neural tube defects
Zaytseva O.E. 73



Дорогие друзья!

Вы держите в руках 3-й номер журнала за 2016 год. Как и все предыдущие выпуски, журнал предлагает Вам обсудить самые актуальные вопросы из разных областей медицины, поэтому, мы надеемся, он будет интересен широкому кругу читателей.

Традиционно целый ряд публикуемых статей содержат результаты оригинальных научных исследований в области оценки затратной эффективности новых лекарственных технологий. Мы надеемся, что представленные материалы будут использованы в практической деятельности врачами разных специальностей.

В условиях ограниченного бюджетного финансирования крайне важным является обеспечение лечебного учреждения высокоэффективными, безопасными, но при этом затратно-оправданными лекарственными препаратами. Большой материал данного номера посвящён одной из наиболее острых проблем современного бюджетного здравоохранения — вопросу взаимозаменяемости лекарственных средств. Упомянутая статья систематизирует современные представления о данной проблеме и позволяет сформировать подходы к рациональному выбору используемых в лечебно-профилактических учреждениях лекарственных средств.

Одной из крайне важных проблем педиатрии и клинической фармакологии сегодня является выбор адекватного режима дозирования лекарственного средства. Не секрет, что огромное количество лекарств детям назначается *off label*. Во многом это объясняется отсутствием адекватных клинических исследований лекарственных препаратов в соответствующих возрастных группах. Вот почему практикующие врачи вынуждены зачастую назначать лекарственные препараты, не имеющие официального разрешения на применение у детей в соответствии с собственными представлениями о дозах и кратности используемого лекарственного препарата. Особо незащищённой является группа недоношенных детей, поскольку специально организованные проекты по изучению свойств лекарственных препаратов у таких новорождённых проводятся крайне редко. Большой проблемой у недоношенных новорождённых в силу их анатомо-физиологической незрелости является частое развитие инфекционного процесса. Вот почему, на наш взгляд, так важна и актуальна работа, представленная коллективом авторов, посвящённая опыту создания формуляра антибактериальных препаратов для недоношенных новорождённых. Мы очень рассчитываем, что данная публикация вызовет интерес, результаты работы будут внедряться в практику, а опыт подобного внедрения мы обсудим на страницах следующих выпусков журнала.

Итак, мы постарались представить для вас разные по своей тематике материалы, но при этом убеждены, что каждая публикуемая работа вызовет не только научный интерес, а также будет обязательно реализована в деятельности специалистов из разных областей медицины.

Ждём ваших откликов, критических замечаний и предложений. Будем рады, если достойные внимания коллег результаты научных исследований вы представите на страницах нашего журнала.

Искренне ваш,

*д.м.н., профессор
Зырянов Сергей Кенсариневич*

Фармакоэкономический анализ применения дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе

Крысанов И.С.^{1,2}, Факеева Т.С.^{1,2}, Котенко О.Н.³

¹ — Институт медико-социальных технологий МГУПП, Москва

² — Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Москва

³ — ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме. Цель исследования — провести фармакоэкономический анализ применения дарбэпоэтина альфа (Аранесп) и других эритропоэз-стимулирующих лекарственных препаратов (ЛП) для коррекции анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе. *Методы.* В исследование были включены как оригинальные препараты: дарбэпоэтин альфа (Аранесп), эпоэтин альфа (Эпрекс), метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (Мирцера), так и биоаналог-эпоэтин альфа (Эральфон). В связи с тем, что имеются данные относительно несоответствия между реальным режимом дозирования дарбэпоэтина и указаниями в инструкции (мета-анализ *Bonafont et al*), для оценки реальной практики в условиях отечественной системы здравоохранения было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в котором были обобщены данные дозирования дарбэпоэтина в течение длительного времени, полученные врачами 11 стационаров различных регионов России. В качестве основного метода фармакоэкономического анализа был использован анализ «влияния на бюджет» (BIA) как наиболее информативный, позволяющий выявить источники оптимизации расходования бюджетных средств, выделенных на лекарственное обеспечение данной категории больных. При проведении BIA учитывали затраты на ЛП, внутривенное введение, трансфузии и затраты на незапланированные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам либо вследствие инфекции. Так же был произведён расчёт изменения общих затрат (экономии бюджета) при увеличении в закупках стационара доли Аранеспа на 15% (+5% от каждого из сравниваемых ЛП) в зависимости от целевого значения уровня гемоглобина. Проведён однофакторный анализ чувствительности модели к цене Аранеспа $\pm 10\%$ и снижению дозы Аранеспа на 20% и на 47% (на основании экспертных данных), а также к изменению стоимости госпитализации. *Результаты.* Были проанализированы данные по эффективности и безопасности различных видов коррекции анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе. В ходе анализа литературы было сделано заключение о схожей эффективности и безопасности препаратов, включенных в исследование. *Анализ затрат* показал экономическое преимущество дарбэпоэтина по всем анализируемым показателям (общие затраты на одного пациента, достигшего контроля, общие годовые затраты). *Анализ чувствительности* продемонстрировал, что результаты наиболее чувствительны к изменению дозы и цены дарбэпоэтина. Несмотря на то что данные реальной практики свидетельствуют о возможном снижении дозы Аранеспа на 47%, экономическое преимущество препарата Аранесп сохраняется даже при снижении дозы на 30%. *Выводы.* Применение ЛП Аранесп в дозировках, используемых в реальной практике, для коррекции анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе, является более экономически выгодным вариантом лечения по сравнению с другими альтернативными эритропоэз-стимулирующими ЛП.

Ключевые слова: фармакоэкономика, дарбэпоэтин альфа, Аранесп, эритропоэз-стимулирующие лекарственные препараты, анемия, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of using the darbepoetin alfa to correct anemia in patients with chronic renal failure who are on hemodialysis or peritoneal dialysis

Krysanov I.S.^{1,2}, Fakeeva T.S.^{1,2}, Kotenko O.N.³

¹ — Institute of Medical and Social Technologies, Moscow National University of Food Production, Moscow, Russia.

² — Institute of Clinical and economic assessment and pharmacoeconomics, Moscow, Russia

³ — City Hospital No.52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Abstract. *Goal:* to conduct pharmacoeconomic analysis of using the darbepoetin alfa (Aranesp) and other erythropoiesis-stimulating agents for anemia correction in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Methodology.* The study included both original medications: darbepoetin alfa (Aranesp), epoetin alfa (Eprex), methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera), and bioanalog — epoetin alfa (Eralfon). Due to the fact that data are available regarding the discrepancy between the actual dosage of darbepoetin and instructions for drug use (meta *Bonafont et al.*), to assess the actual practice in a national health system was conducted a retrospective observational study in 11 hospitals of different regions of Russia. Budget Impact Analysis (BIA) was used as the most informative method to identify sources to optimize budget spending allocated for drug coverage this category of patients — only direct medical cost took into account such as cost of the drugs, intravenous administration, the transfusion and the cost of unplanned hospitalization for cardiovascular reasons or due to infection. The same calculation was made changes total cost (savings budget) at a magnification of hospital purchases Aranesp share 15% ($\pm 5\%$ of each of the compared drugs) depending on the target value of the level of hemoglobin. One-way sensitivity analysis of the model to the price of Aranesp $\pm 10\%$ and reduce the dose of Aranesp by 20% and 47% (based on expert data), as well as to changes in the cost of hospitalization was spent. *Results.* Data on the efficacy and safety of different types of anemia correction in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis have been analyzed. In the literature review was concluded on a similar efficacy and safety of drugs included in the study. Cost analysis showed darbepoetin economic advantage for all the analyzed indicators (total costs per patient attained control, the total annual costs). Sensitivity analysis showed that the results are most sensitive to a change in dose and price of darbepoetin. Despite the fact that these actual practices indicate a possible reduction in the dose of Aranesp by 47%, the economic benefit of the drug Aranesp maintained even at reduction by 30%. *Conclusions.* Using Aranesp in dosages used in actual practice for correction of anemia in patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis is more cost-effective way of treatment compared with other alternative erythropoiesis-stimulating drugs.

Keywords: pharmacoeconomics, darbepoetin alfa, Aranesp, erythropoiesis-stimulating drugs, anemia, chronic renal failure, hemodialysis, peritoneal dialysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Крысанов Иван Сергеевич — к.ф.н., Институт медико-социальных технологий МГУПП, г. Москва; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Введение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является одной из актуальных проблем не только нефрологии, но и многих смежных специальностей. Это связано как с неуклонным ростом числа больных, так и с значительным прогрессом современной медицины и, в частности, с успехами в развитии диализа [12]. По современным представлениям, наиболее ранним и частым осложнением ХПН является анемия почечного генеза [16]. Ранняя коррекция анемии препаратами улучшает качество жизни и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных при последующем лечении программным гемодиализом [5, 14, 37]. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для коррекции анемии при ХПН является «золотым» стандартом ЭПО-терапии [12]. Существующие современные препараты сопоставимы по антианемическому эффекту, частоте побочных эффектов и фармакодинамике [12, 35]. В связи с тем, что заместительная гормональная терапия дефицита эритропоэтина является дорогостоящим лечением,

режимы дозирования, используемые в реальной практике, часто отличаются от схем, приводимых в инструкциях.

Целью нашего исследования стало проведение фармакоэкономического анализа применения различных схем дозирования darbepoetina альфа по сравнению с другими эритропоэз-стимулирующими препаратами для коррекции анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе и на перитонеальном диализе.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать результаты исследований клинической эффективности и безопасности применения darbepoetina и других эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) для коррекции анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе и на перитонеальном диализе, провести оценку качества исследований, уровня доказательности и убедительности полученных в них результатов.
2. Адаптировать зарубежную фармакоэкономическую модель для оценки экономической вы-

годы применения дарбэпоэтина по сравнению с другими ЭСП.

3. Собрать данные по реальной практике дозирования дарбэпоэтина в условиях отечественной системы здравоохранения.
4. Рассчитать затраты на одного пациента, достигшего контроля, и общие годовые затраты (включающие годовые затраты на лекарственные препараты (ЛП), затраты на госпитализацию — по сердечно-сосудистым причинам или вследствие инфекции и затраты на трансфузию).
5. Провести анализ «влияния на бюджет» и рассчитать изменение общих затрат на всех пациентов (экономия бюджета) при увеличении в закупках стационара доли Аранесп на 15% в зависимости от целевого значения уровня гемоглобина.
6. Провести однофакторный анализ чувствительности модели к изменению цены Аранесп на $\pm 10\%$, снижению дозы (на 20–47%) и изменению затрат на госпитализацию.

Гипотеза исследования

Применение дарбэпоэтина у пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе для коррекции анемии является экономически более обоснованным по сравнению с применением альтернативных ЭСП за счёт возможности значительного снижения дозы в процессе лечения и, как следствие, экономия бюджета.

Материалы и методы

В настоящем исследовании оценивалось применение дарбэпоэтина в сравнении с другими ЭСП.

Альтернативами для сравнения при проведении анализа являлись:

1. Оригинальные лекарственные препараты:
 - a) дарбэпоэтин альфа (Аранесп);
 - b) эпоэтин альфа (Эпрекс);
 - c) метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (Мирцера)
2. Биоаналог — эпоэтин альфа (Эральфон);

Для оценки сведений о клинической эффективности и безопасности препарата Аранесп был проведён поиск клинических исследований в базе данных PubMed, по ключевым словам, поиска: darbepoetin, efficacy, safety, doses во всех полях. Всего, по ключевым словам, было найдено 109 статей, из них — 65 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с уровнем доказательности 1b, 20 систематических обзоров с уровнем доказательности 1b и 7 мета-анализов с уровнем доказательности 1a, имеющих непосредственное отношение к проблеме терапии анемии у пациентов с ХПН на гемодиализе или перитонеальном диализе ЭСП [15, 30].

По содержанию, в первую очередь, отбирались работы, посвящённые прямому сравнению препарата Аранесп с другими ЭСП.

Качество методологии всех потенциально пригодных исследований оценивалось в соответствии с указаниями Agency for Health Care Policy and Research — Агентства по политике и исследованиям в области здравоохранения. По возможным вариантам дозирования дарбэпоэтина в ходе лечения было найдено 3 мета-анализа. При проведении фармакоэкономического исследования мы опирались на данные 1 опубликованного мета-анализа, касающегося вопроса о необходимости снижения дозы дарбэпоэтина в ходе лечения на 30% после достижения целевого уровня гемоглобина.

Для оценки реальной практики дозирования различных ЭСП в РФ было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в котором учитывались экспертные данные, полученные из следующих медицинских учреждений:

1. Госпиталя Ветеранов Войн №2, отделение диализа, Москва
2. Диализного центра «Фрезениус», Москва
3. Отделения диализа МУЗ «МГКБ СМП №1», Оренбург
4. Клиники ГБОУ ВПО Самарского ГМУ Минздрава России, Самара
5. Городской больницы №15, Санкт-Петербург
6. Диализного центра «Фесфарм», Москва
7. Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, отделение диализа, Нижний-Новгород
8. Кафедры нефрологии и диализа ФПО СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В перечисленных медицинских учреждениях наблюдения проводились на ограниченном числе пациентов, от 12 до 50 человек, разделённым на группы по сопутствующим заболеваниям, полу и целевому уровню гемоглобина.

Пациентам проводилась длительная терапия дарбэпоэтином со снижением дозы в ходе лечения (обычно к 4 месяцу терапии) в среднем на 47%.

Заключение о возможности снижения дозы дарбэпоэтина на 47% легло в основу анализа чувствительности.

Построение модели. Была адаптирована зарубежная фармакоэкономическая модель, предусматривающая построение «древа решений», согласно которому пациенты проходят лечение различными ЭСП для достижения различных уровней целевых значений гемоглобина, выбранных в качестве 3 сценариев: $9(\pm 1)$ г/дл, $10(\pm 1)$ г/дл, и $11(\pm 1)$ г/дл.

В модели рассчитывались:

- затраты на одного пациента, достигшего контроля;
- общие годовые затраты;
- затраты на госпитализацию вследствие сердечно-сосудистых причин или инфекций;

- затраты на трансфузии;
- изменение бюджета при увеличении доли пациентов, получающих дарбэпоэтин в зависимости от достижения целевого значения уровня гемоглобина.

Структура модели приведена на рис. 1.

Контролируемого пациента определяли, как пациента, которого не госпитализировали и которому не делали переливание крови в определённый период времени, заданный в модели (12 мес.).

При расчёте затрат на лекарственные средства использовали данные по дозированию из инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов и схемы дозирования, согласно мета-анализу [19] и данным ретроспективного наблюдательного исследования, а также значения максимальных оптовых цен с учётом торговой надбавки и НДС для г. Москвы, по данным реестра цен на ЖНВЛП по состоянию на 10.02.2015 [9]. Период времени, на который рассчитывали затраты, составил 12 мес.

В расчётах затрат на ЛП использовали формы выпуска и оптовые цены сравниваемых лекарственных препаратов, представленные в таблице 1.

Дозы анализируемых ЭСП были рассчитаны на основании исследования *Quon et al* (2001 г.) [35]. Так

же имеются сведения [19], что для дарбэпоэтина в ходе лечения при достижении целевого уровня гемоглобина необходимо проводить снижение дозы на основании рекомендаций KDOQI™ (2007 г.), что было заложено в модель.

Дозы сравниваемых эритропоэз-стимулирующих агентов оценивали с учётом достижения целевых значений гемоглобина 9 (±1), 10 (±1) и 11 (±1) г/дл (табл. 2). При расчёте дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета использовали данные исследования, где было показано, что 6 170 МЕ эпоэтина альфа в неделю эквивалентно 142 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в мес. [26, 35]. Информация о дозах эпоэтина альфа была получена из исследования, где оценивали зависимость дозы и различных уровней достижения целевых значений гемоглобина у пациентов, находящихся на гемодиализе с учётом данных о том, что применение биоаналогов эпоэтина альфа может потребовать дополнительного увеличения дозы до 9,4% по сравнению с оригинальным препаратом [25, 35].

Дозу дарбэпоэтина альфа рассчитывали, принимая во внимание два допущения:

- 1) 200 МЕ эпоэтина альфа соответствует 1 мкг дарбэпоэтина;
- 2) снижение дозы в процессе лечения 30% [19].

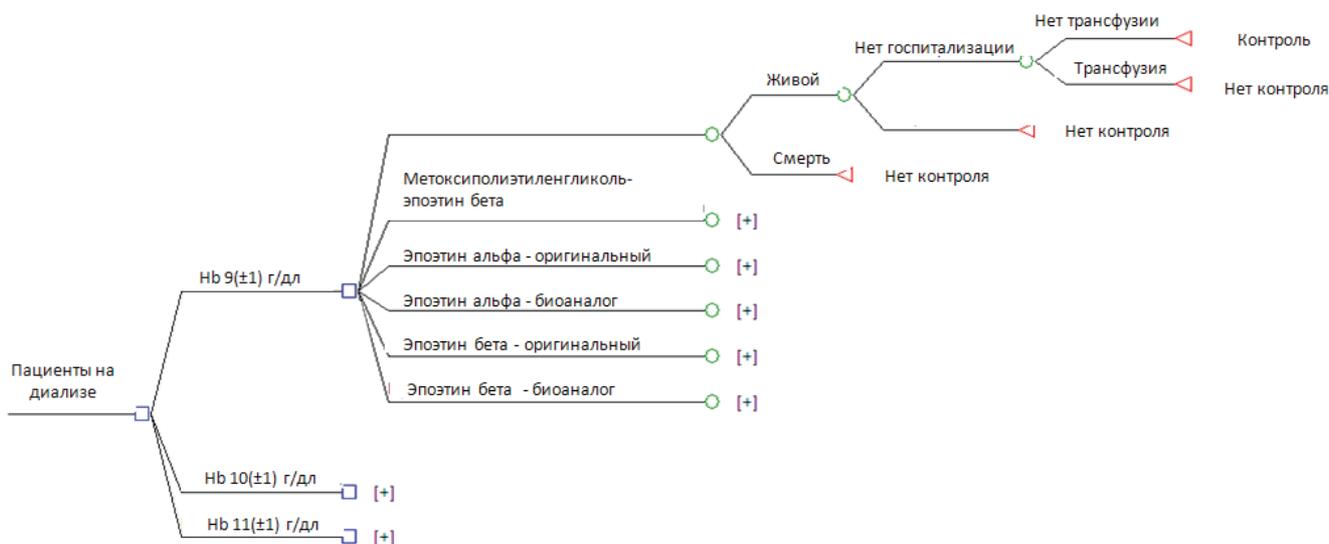


Рис. 1. Структура модели для фармакоэкономического анализа альтернативных схем лечения анемии у пациентов с ХПН на гемодиализе или перитонеальном диализе

Таблица 1

Основные характеристики сравниваемых лекарственных средств

Торговое наименование	МНН	Форма выпуска	Оптовая цена упаковки, руб.	Стоимость 1 мкг/200 МЕ, руб.	Частота внутривенного введения, мес.
Аранесп	Дарбэпоэтин альфа	30 мкг 0,3 мл, 1 шприц	4 822,63	160,75	4
Эпрекс	Эпоэтин альфа	2 тыс. МЕ 0,5 мл, 6 шприцов	7 415,12	123,58	12
Эральфон	Эпоэтин альфа	2 тыс. МЕ 0,5 мл, 6 шприцов	6 156,43	102,60	12
Мирцера	Метоксиполиэтилен гликольэпоэтин бета	100 мкг/0,3 мл 1 шприц	1 1245,10	112,45	1

Эквивалентные дозы сравниваемых лекарственных средств у больных на гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД)

Показатель	Целевые значения Hb (г/дл)			Источник данных
	9 (±1)	10 (±1)	11 (±1)	
Доза, мкг/мес.	Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета			[26, 35]
ГД	161	201	251	
ПД	111	139	173	
Доза, МЕ/нед.	Эпоэтин альфа оригинальный			[35]
ГД	7 015	8 750	10 915	
ПД	4 840	6 038	7 531	
Доза, МЕ/нед.	Эпоэтин альфа биоаналог			[25, 35]
ГД	7 674	9 573	11 941	
ПД	5 295	6 605	8 239	
Доза, МЕ/нед.	Дарбэпоэтин			[0, 35]
ГД	25	31	38	
ПД	17	21	26	

Стоимость одного внутривенного введения рассчитывали, исходя из тарифов ОМС для внутривенного введения (74,73 руб.) и поправочного коэффициента, который отражает долю средств ОМС в общем объёме затрат [8]. Расчётная стоимость внутривенного введения составила 160 руб. Стоимость подкожного введения в связи с тем, что пациент мог осуществить его самостоятельно, в расчётах не учитывали.

Стоимость госпитализации по сердечно-сосудистым причинам рассчитывали на основании данных о стоимости 1 законченного случая госпитализации из Московской ППГ на 2015 г. (107 944,71 руб.) и поправочного коэффициента относительной затратоёмкости (КСГ/КППГ) с учётом специальности кардиология (0,96) [8, 11]. Расчётная стоимость госпитализации по сердечно-сосудистым причинам составила 103 626,92 руб. Расчёт стоимости госпитализации вследствие инфекций проводили аналогичным образом, поправочный коэффициент для инфекционных болезней равен 0,722. Расчётная стоимость госпитализации по инфекционным причинам составила 77 936,08 руб.

Данные о частоте госпитализаций пациентов на гемодиализе были получены из Американского ретроспективного исследования *Collins*, 2001 [21]. В данной модели учитывались только госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми причинами и инфекционными заболеваниями.

Частота трансфузий в зависимости от достижения различных уровней целевых значений гемоглобина и проценте пациентов, не требующих трансфузий, была получена из Американского ретроспективного исследования ГД пациентов *Ibrahim*, 2008 [29]. В этом исследовании приводятся данные, позволяющие выявить связь между частотой трансфузий и уровнем гемоглобина. Данные о частоте трансфузий у пациентов на перитонеальном диализе были получены с

использованием корректировочного показателя из исследования *House et al* [26]. При расчёте затрат на трансфузии использовали преискуррант цен на компоненты крови Краевой станции переливания крови Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Приморского края на 20.01.2014 г. [10].

При проведении анализа влияния на бюджет было принято допущение, что расчёты проводятся на гипотетическую когорту (отдельно для пациентов на гемодиализе и аналогично для пациентов на перитонеальном диализе), в которой изначально каждый из 4 альтернативных препаратов назначался в равной доле (25%) относительно каждого целевого уровня гемоглобина, а затем 5% пациентов из каждой группы препаратов сравнения было переведено на Аранесп. На заключительном этапе был проведён однофакторный анализ чувствительности модели относительно возможного изменения цены на препарат Аранесп ($\pm 10\%$), снижения дозы препарата Аранесп (на 20% и на 47%) и изменения затрат на госпитализацию.

Построение модели и все расчёты проводились на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2007.

Общий список допущений, принятых в модели и источники данных для расчёта прямых затрат приведены в табл. 3.

Результаты

Анализ литературных данных продемонстрировал равную эффективность альтернативных ЛП, включённых в данное исследование.

Была проведена оценка уровня доказательности и убедительности мета-анализа, проведённого *Bonafort et al* [19] о необходимости снижения дозы Аранеспа на 30% после достижения целевого уровня гемоглобина, что легло в основу построения данной моде-

Таблица 3

Данные для расчёта прямых медицинских затрат

Показатель	Используемые для расчёта затрат данные	Источник
Коррекция уровня гемоглобина	Дозировка дарбэпоэтина	Инструкции по применению [1], мета-анализ <i>Bonafont et al</i> [19] и данные ретроспективного наблюдательного исследования
	Дозировка других ЭСП	Инструкции по применению [2, 3, 4], мета-анализ <i>Bonafont et al</i> [19]
	Цена упаковки дарбэпоэтина	Предельно допустимые оптовые цены на ЖНВЛП [9]
	Цена упаковки других ЭСП	Предельно допустимые оптовые цены на ЖНВЛП [9]
	Стоимость в/в введения	Действующие в системе ОМС г. Москвы тарифы на стоимость в/в введения на 2015 г. с поправочным коэффициентом 2,14, отражающим долю средств ОМС в расходах здравоохранения
Трансфузия	Прейскурант цен на компоненты крови от 20.01.2014 Краевой станции переливания крови Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Приморского края [10]	
Госпитализация	Стоимость законченного случая госпитализации на основании данных Московской ППГ с учётом коэффициента относительной затратноёмкости [8, 11]	

ли. Оценка уровня доказательности данного мета-анализа представлена в табл. 4.

Собранные данные по реальной практике дозирования дарбэпоэтина у пациентов на длительном лечении в 11 стационарах различных регионов России показали возможность снижения дозы дарбэпоэтина в ходе лечения в среднем на 47%.

Расчёты показали, что общие затраты на одного пациента, достигшего контроля, а также общие годовые затраты на одного больного как из группы гемодиализа, так из группы перитонеального диализа, были ниже в группе дарбэпоэтина альфа по сравнению со всеми сравниваемыми ЭСП с учетом различных уровней достижения целевых значений гемоглобина (табл. 5).

Анализ «влияния на бюджет» показал, что общая экономия бюджета в год при расчёте на 1 пациента для данной выборки пациентов на гемодиализе может составить от **12 045,60 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 11 (± 1) г/дл до **33 209,29 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 9 (± 1) г/дл. Аналогично была рассчитана общая экономия бюджета в год для пациентов на перитонеальном диализе. Общая экономия бюджета в данном случае может составить от **11 653,30 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 11 (± 1) г/дл до **18 601,85 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 9 (± 1) г/дл в пересчёте на 1 пациента данной выборки.

Также был проведён анализ экономии бюджета для значения снижения дозы Аранеспа в ходе лечения на 47% (на основании экспертных данных ретроспективного наблюдательного исследования). Эти данные были в дальнейшем заложены в анализ чувствительности относительно значения снижения дозы Аранеспа.

В данном случае экономия бюджета возрастает для группы больных на гемодиализе от **46 369,40 руб.**

при достижении целевых значений гемоглобина 11 (± 1) г/дл до **100 025,50 руб.** — при достижении целевых значений гемоглобина 9 (± 1) г/дл в пересчёте на 1 пациента в год для данной выборки. Для группы пациентов на гемодиализе общая экономия бюджета в год может составить от **41 172,96 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 11 (± 1) г/дл до **53 600,83 руб.** при достижении целевых значений гемоглобина 9 (± 1) г/дл в пересчёте на 1 пациента в год для данной выборки.

Сводная информация по полученным результатам представлена в табл. 6.

Таким образом, в условиях, соответствующих допущениям модели, препарат Аранесп является доминирующей альтернативой, являясь более экономичным вариантом терапии анемии у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, по сравнению с альтернативными эритропоэз-стимулирующими препаратами.

Однофакторный анализ чувствительности модели к изменению цены Аранеспа на $\pm 10\%$, снижению дозы (на 20–47%) и изменению затрат на госпитализацию показал, что модель наиболее чувствительна к изменениям цены на Аранесп и к изменениям режима дозирования.

Так, при повышении цены на препарат Аранесп на 10%, назначение препарата Аранесп становится экономически необоснованным. Соответственно, при снижении цены на препарат Аранесп на 10% экономическая выгода от назначения препарата возрастает.

При снижении дозы Аранеспа на 20% препарат теряет свою экономическую привлекательность. Снижение же дозы на 47% (на основании экспертных данных) увеличивает экономическую выгоду от назначения препарата (табл. 6).

Модель малочувствительна к изменениям значения затрат на госпитализацию.

Таблица 4

Уровень доказательности основного исследования

№	Работа	Дизайн исследования	Препараты сравнения	Уровень доказательности*	Уровень убедительности*	Оценка по шкале Джадада
1.	<i>Bonafont X. et al.</i> [19]	Мета-анализ	Дарбэпоэтин/эпоэтин α или эпоэтин β	Ia	A	4

* — Оценка уровня доказательности исследования и убедительности полученных результатов оценивалась в соответствии с указаниями АНСРР — Agency for Health Care Policy and Research (Агентства по политике и исследованиям в области здравоохранения) по методикам, описанным в [6, 15].

Таблица 5

Годовые общие затраты (затраты на лекарственные препараты, на введение, на госпитализации и трансфузии) в зависимости от целевых значений гемоглобина

Годовые общие затраты, руб.						
Целевые значения Нб (г/дл)	ГД			ПД		
	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)
Аранесп	293 148,01	326 740,41	376 936,87	224 221,83	251 591,02	288 255,22
Мирцера	313 424,77	342 892,23	394 712,16	232 211,89	258 805,37	297 238,71
Эпрекс	329 955,42	368 535,77	424 956,38	254 777,35	285 588,22	326 547,08
Эральфон	309 284,66	342 752,57	392 793,68	240 514,52	267 797,81	304 354,82

Таблица 6

Экономия бюджета при увеличении на 15% доли Аранеспа в закупке

Значение расчётного показателя	По данным мета-анализа			По экспертным данным ретроспективного наблюдательного исследования		
	ГД					
Целевые значения Нб, г/дл	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)
Общая экономия бюджета на 1 пациента в год, руб.	33 209,29	16 867,21	12 045,60	10 0025,50	59 403,98	46 369,40
ПД						
Целевые значения Нб, г/дл	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)	9 (± 1)	10 (± 1)	11 (± 1)
Общая экономия бюджета на 1 пациента в год, руб.	18 601,85	13 962,54	11 653,30	53 600,83	45 257,70	41 172,96

Обсуждение

Результаты проведённого фармакоэкономического исследования свидетельствуют о целесообразности применения препарата Аранесп у пациентов с ХПН на гемодиализе или парентеральном диализе. Это связано с тем, что применение препарата Аранесп позволяет уменьшать дозу минимум на 30% в ходе лечения, что было показано в мета-анализе *Bonafont et al* [19].

Схожие результаты были получены и в ходе ретроспективного наблюдательного исследования, в результате которого было сделано заключение о возможном снижении дозы Аранеспа в ходе лечения (обычно к 4 мес.) в среднем на 47%.

Таким образом, экономические преимущества препарата Аранесп, по сравнению с другими альтернативными препаратами, обусловлены возможным снижением дозы и как следствие значительной экономией бюджета.

Выводы

1. Включенные в исследование лекарственные препараты обладают равными показателями эффективности и безопасности.
2. Данные мета-анализа *Bonafont et al* свидетельствуют о возможности снижения дозы дарбэпоэтина минимум на 30%.
3. Собранные данные по реальной практике дозирования дарбэпоэтина в условиях отечественной системы здравоохранения свидетельствуют о возможности снижения дозы дарбэпоэтина в ходе лечения в среднем на 47%.
4. Расчёт годовых затрат на лекарственные препараты и общих годовых затрат на 1 пациента, достигшего контроля, продемонстрировал экономическое преимущество дарбэпоэтина по сравнению с альтернативными ЭСП.
5. Увеличение в закупках стационара доли дарбэпоэтина приводит к экономии бюджета.
6. Представленная модель наиболее чувствительна к изменениям цены и к снижению дозы дарбэпоэтина.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аранесп.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мирцера.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эпрекс.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Эральфон.
5. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. и др. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью. // Нефрол. и диал. — 2004. — № 1. — С. 54—57.
6. Национальный стандарт РФ ГОСТ 52600-2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5 декабря 2006 г. №288-ст).
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свишников Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни.: Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; №1(3):42-50.
8. Постановление Правительства Москвы № 892-ПП от 24 декабря 2013 года «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов».
9. Предельно допустимые цены на ЖНВЛП. Доступно на: <http://www.ros-med.info/region>.
10. Преискурант цен на компоненты крови Краевой станции переливания крови Государственного бюджетного учреждения здравоохранения. Доступно на: <http://primsprk.ru/services/organizatsiyam/tseny-na/>.
11. Приказ Федерального фонда ОМС от 14 ноября 2013 г. № 229 Об утверждении «Методических рекомендаций по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70418710/>.
12. Пятибратов В.А. Сравнительная эффективность лечения анемии у пациентов на хроническом гемодиализе различными препаратами рекомбинантного эритропоэтина // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Рязань, 2006.
13. Распоряжение Правительства РФ №2782-р от 30 декабря 2014 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
14. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. // Анемия. — 2006. — № 3.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. (1998) Клиническая эпидемиология. М: Медиа сфера, 346с.
16. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2008/01/4758270>.
17. Aranesp[®] SPC. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf (last accessed February 2013).
18. BMJ Group and Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (BNF) online (November 2012) Available from <http://bnf.org/bnf/bnf/current/>. Accessed on 26th November, 2012.
19. Bonafont X., Bock A., Carter D., Brunkhorst R., Carrera F., Iskedjian M., Molemans B., Dehmel B., Robbins S. A meta-analysis of the relative doses of erythropoiesis-stimulating agents in patients undergoing dialysis. NDT Plus (2009) 2: 347-353.
20. Choi P., Dalby E., Watson T., Singh K.S., Smith C., Duncan N., Palmer A., Taube D., Betmouni R. and Cairns T. Conversion of hemodialysis patients from weekly IV darbepoetin to monthly IV C.E.R.A. results in less effective maintenance of hemoglobin level and increased transfusion requirement. Presented at ASN in 2009.
21. Collins A.J., Li S., St P.W., Ebben J., Roberts T., Ma J.Z., et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. J Am Soc Nephrol 2001.
22. Dalrymple L.S. and Go A.S. Epidemiology of Acute Infections among Patients with Chronic Kidney Disease CJASN September 2008 3): (5) 1487-1493.
23. Department of Health. NHS reference costs 2011-2012 — NSRC01:NHS trust reference cost schedules (Trusts own costs). 8th Nov 2012 — <http://www.dh.gov.uk/health/2012/11/2011-2012-reference-costs/>
24. EMEA, 2007. Binocrit, EPAR Scientific Discussion. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf.
25. EMEA, 2008. Retacrit, EPAR Scientific Discussion. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_
26. Fliser D., Kleophas W., Dellanna F., Winkler R.E., Backs W., Kraatz U., Fassbinder W., Wizemann V., Strack G. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 5, 2010, 1083—1089.
27. House A.A., Pham B., Page D.E. Transfusion and recombinant human erythropoietin requirements differ between dialysis modalities. Nephrol Dial Transplant 1998 Jul;13(7):1763-9.
28. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. // J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13: 504—510.
29. Ibrahim H.N., Ishani A., Foley R.N., Guo H., Liu J., Collins A.J. Temporal trends in red blood transfusion among US dialysis patients, 1992-2005. Am J Kidney Dis 2008 Dec;52(6):1115-21.
30. Jadad A.R., Cook D.J., Jones A., et. al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. JAMA 1998;280:278 — 80.
31. Khan S.S., Kazmi W., Abichandani R., Tighiouart H., Pereira B., Kausz A. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. Kidney Intern 2002 (62): 229-236.
32. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. Kidney Int 2004 May;65(5):1864-9.
33. Mircera[®] SPC. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf (last accessed February 2013).
34. Office for National Statistics. UK consumer price index. Available at: <http://www.ons.gov.uk/ons/index.html>. Accessed on May, 2012
35. Quon P., Gitlin M., Isitt J.J., Mohan S., McClellan W.M., Javier J., de Lissovoy G., Hollenbeak C.S., 2012. Cost-effectiveness of Treating Chronic Anemia with Epoetin Alfa among Hemodialysis Patients in the United States.
36. Rayner H.C., Pisoni R.L., Bommer J., Canaud B., Hecking E., Locatelli F., et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2004 Jan;19(1):108-20.
37. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure. // Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19; 2: 2—45.
38. Tonelli M., Winkelmayer W.C., Jindal K.K., Owen W.F., Manns B.J. The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. Kidney Int 2003 Jul;64(1): 295-304.
39. UK Renal Association. UK Renal Registry 2011 — Fourteenth Annual Report Chapter 8. Published December 2011.

Надежность препарата подтверждена 10-летним опытом лечения более 5,4 миллиона пациентов



Аранесп обеспечивает:

» Гибкость, необходимую для индивидуального лечения анемии у каждого пациента¹

» Эффективность в быстром достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина²⁻⁵

» Обоснованный выбор для успешного лечения анемии⁶

Аранесп™

(дарбэпоэтин альфа)

* Введение препарата Аранесп™ п/к 1 раз в месяц показано пациентам с хронической болезнью почек, не находящимся на диализе в поддерживающей фазе, которые достигли целевого уровня гемоглобина при режиме введения 1 раз в 2 недели⁶.
Литература: 1. Инструкция по применению препарата Аранесп™ (Регистрационное удостоверение ПСР-001710/07). 2. Ito R, Pichette V, Navaro J, et al. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. *Am J Nephrol* 2004;24:453–460. 3. Agarwal AK, Silver MR, Reed JE, et al. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *J Int Med* 2006;260:577–585. 4. Carrera F, Oliveira L, Maia P, et al. The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2846–2850. 5. Locatelli F, Olivas J, Walker R, et al. on behalf of the European/Australian NESP 980202 Study Group. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001;60:741–747. 6. Bock A, Minkowski P, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant* (2008)23(1):301–8

Краткая информация о препарате АРАНЕСП (ARANESP) дарбэпоэтин альфа (darbepoetin alfa) раствор для инъекций
Регистрационный номер: ПСР-001710/07 от 26.07.2007

Фармакологические свойства
Дарбэпоэтин альфа стимулирует эритропоэз по тому же механизму, что и эндогенный эритропоэтин. Эритропоэтин — фактор роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов.

Способ применения и дозы
Показания к применению в нефрологии
Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Противопоказания: повышенная чувствительность к дарбэпоэтину альфа, ризло или к любому компоненту препарата. Неконтролируемая артериальная гипертензия.

С осторожностью: Заболевания печени; серповидно-клеточная анемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания: Клинические данные об применении Аранеспа во время беременности отсутствуют. При назначении препарата беременным женщинам следует соблюдать осторожность. Ввиду отсутствия опыта назначения препарата женщинам во время лактации Аранесп не следует назначать в период грудного вскармливания. При наличии абсолютных показаний для применения Аранеспа грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы
Подобная информация приведена в инструкции по применению препарата.

Сервиз симптоматической анемии в сочетании с хронической почечной недостаточностью (ХПН) у взрослых и детей. Аранесп может применяться подкожно или внутривенно для повышения уровня гемоглобина, но не выше 120 г/л. У больных, не находящихся на диализе, подкожное введение является предпочтительным так как позволяет избежать пункций периферических вен. При отклонении уровня гемоглобина за пределы целевых значений проводят модификацию дозы, при этом под целевым значением следует рассматривать интервал от 100 до 120 г/л.

Лечение препаратом Аранесп включает две стадии — фазу коррекции и поддерживающую фазу. Рекомендации по применению и дозированию у взрослых и детей — приводятся отдельно и подробно изложены в инструкции по применению препарата. Применению у детей в возрасте меньше 1 года не изучено.

Побочные действия
Подобная информация приведена в инструкции по применению препарата.

Очень часто (≥ 1/10) отмечались повышение артериального давления, часто (≥ 1/100 до < 1/10) сыпь/зуд/эритема, зуд/боль в месте инъекции; редко (≥ 1/1000 до < 1/100) тромбоцитопения. Во время применения Аранеспа в рутинной клинической практике сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций: варьировавшаяся крапивничная сыпь (в отдельных случаях в связи с терапией Аранеспом сообщалось о нейтрализующих антителах к эритропоэтину, опосредующих паранеуральную крапивничную сыпь (ПККА); в случае подтверждения диагноза ПККА терапия Аранеспом должна быть прекращена, и пациенты не должны быть переведены на другой рекомбинантный эритропоэтин); аллергические реакции, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу; зуд/боль; повышение артериального давления.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия
Клинические данные, полученные до настоящего времени, не содержат указаний на взаимодействие дарбэпоэтина альфа с другими веществами. Однако известно, что потенциально возможно его взаимодействие с препаратами, характеризующимися высокой степенью связывания к эритроцитам, такими как циклоспорин, такролимус. При одновременном назначении Аранеспа с любыми подобными лекарственными средствами, следует контролировать уровень их содержания в сыворотке крови с модифицированной дозой в случае повышения концентрации гемоглобина. Ввиду того, что исследования по совместности не проводились, препарат Аранесп не следует смешивать или вводить в виде инфузии вместе с другими медицинскими препаратами.

Особые указания
Подобная информация приведена в инструкции по применению препарата.

Необходима мониторинг артериального давления у всех пациентов, особенно в начале терапии Аранеспом. При не достижении адекватного контроля артериального давления стандартными методами, концентрация гемоглобина может быть снижена путем уменьшения дозы и отмены Аранеспа.

При лечении препаратом Аранесп пациентов с ХПН, отмечалось развитие тяжелой формы гипотензии, включая гипертонический криз, гипертоническую энцефалопатию и судорожные припадки.

С целью подтверждения эффективности эритропоэза все больным следует определять содержание железа до и во время лечения с целью назначения, в случае необходимости, дополнительной терапии препаратами железа.

Отсутствие ответа на применение Аранеспа должно служить стимулом для выявления причинных факторов. Неэффективность эритропоэз стимулирующих препаратов (ЭСП) снижается при недостатке в организме железа, дефицита кислоты или гаптоглобина В12, вследствие чего уровень их содержания необходимо корректировать. Эритропоэтический ответ также может быть ослаблен при наличии сопутствующих инфекционных заболеваний, гипотиреозом, воспалении или случае травмы, скрытой кровопотери, гемолиза, тяжелой алиментарной интоксикации, сопутствующих гематологических заболеваний или фиброза костного мозга. Численность ретикулоцитов следует рассматривать как один из параметров оценки. Если типичные причины отсутствия ответа исключены, а у больного выявляется ретикулоцитопения, следует провести исследование костного мозга. Если картина костного мозга соответствует картине ПККА, рекомендуется выполнить исследование на присутствие антител к эритропоэтину.

Была описана ПККА, вызванная нейтрализующим действием антиэритропоэтических антител, связанная с применением ЭСП, включая и Аранесп. Чаще всего также сообщалось касалось пациентов с ХПН, получающих препарат подкожно. Было показано, что эти антитела перекрестно реагируют со всеми эритропоэтическими белками. В случае постановки диагноза ПККА, лечение препаратом Аранесп необходимо прекратить без последующего перевода пациента на терапевтический режим, включающий другой рекомбинантный эритропоэтический белок.

При парадоксальном снижении уровня гемоглобина и развитии тяжелой анемии с низким уровнем ретикулоцитов следует немедленно отменить препарат и провести тест на наличие антител к эритропоэтину.

Во всех исследованиях Аранеспа критерием исключения были активные заболевания печени, поэтому данные о применении препарата у больных с нарушением функции печени отсутствуют. Так как печень считается основным путем выведения дарбэпоэтина альфа и ризло, пациентам с патологией печени эти препараты следует назначать с осторожностью.

Злоупотребление Аранеспом у здоровых лиц может привести к избыточному повышению гематокрита. Подобные явления могут быть ассоциированы с опасными для жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Колпачок или ПЭШ состоит из натуральной обезжиренной резины (производное латекса), что может являться причиной аллергической реакции.

Осторожность необходима при назначении пациентам с эпилепсией. Имеются сообщения о возникновении судорог у пациентов, получающих Аранесп.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, поддерживающие концентрации гемоглобина не должны превышать верхнюю границу целевой концентрации гемоглобина, рекомендованной в разделе «Способ применения и дозы». В ходе клинических исследований наблюдались повышенные риски летального исхода, серьезных сердечно-сосудистых осложнений или нарушений мозгового кровообращения, включая инсульт, и тромбоз сосудов головного мозга при назначении ЭСП для достижения уровня гемоглобина свыше 120 г/л (7,5 ммоль/л).

Всем пациентам с уровнем ферритина сыворотки крови ниже 100 мкг/л или тем, у кого содержание трансферрина ниже 20%, рекомендуется дополнительное лечение препаратами железа.

Во время применения Аранеспа следует регулярно контролировать сывороточное содержание калия. Повышение концентрации калия было описано у нескольких пациентов, получающих Аранесп, однако причинная связь установлена не была. При выявлении повышенной или повышающейся концентрации калия, введением Аранеспа следует прекратить до ее нормализации.

Аранесп представляет собой стерильный продукт, изготовленный без консервантов. Одним шприцом следует ввести не более одной дозы препарата. Любое количество лекарственного препарата, оставшееся в предрезервуарном наполненном шприце, подлежит уничтожению. Перед введением раствора препарата Аранесп следует проконтролировать на предмет присутствия видимых частиц. Допускается использование только бесцветного, прозрачного или слабо опалесцирующего раствора. Раствор нельзя встряхивать. Перед введением следует дождаться прогревания ПЭШ до комнатной температуры. Чтобы избежать возникновения дискомфорта в месте инъекции, необходимо менять места введения препарата.

Любое количество неиспользованного продукта или его отходов подлежат уничтожению в соответствии с местными требованиями.

За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «Амген» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр. 1, 7 этаж
Тел: +7 (495) 745 04 78, факс: +7 (499) 995 19 65

AMGEN®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

RU-P-291NNE-0916-037811

Сравнительный фармакоэкономический анализ комбинированного препарата оксикодон/налоксон и трансдермальной формы фентанила

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Хронический болевой синдром (ХБС) — сложное, полиэтиологическое заболевание, трудно поддающееся лечению. Хотя спектр возможных причин ХБС достаточно широк, особое значение ХБС имеет в онкологической практике, так как ХБС может быть вызван как самим опухолевым процессом, так и побочными эффектами его лечения. Обезболивающая терапия является основным методом коррекции ХБС и эффективна примерно в 90% случаев. Тем не менее, пациенты, требующие назначения сильных опиоидов, для достижения клинического эффекта (III ступень «лестницы обезболивания» ВОЗ) сталкиваются с рядом трудностей, связанных с нежелательными явлениями (НЯ), такими как угнетение дыхательного центра, тошнота, рвота и запоры. Хотя сами по себе рвота и запоры подлежат терапевтической коррекции, при высокой выраженности они могут не только снизить качество жизни, но и потребовать смены схемы лечения, что может привести к утрате контроля за ХБС. Потребность в опиоидах с лучшим профилем безопасности и переносимости привело к созданию трансдермальных систем доставки фентанила, а также комбинированного препарата оксикодона и налоксона, что позволило добиться благоприятного, по сравнению с другими опиоидами, профиля безопасности и высокой эффективности. Таким образом, представляется целесообразным произвести сравнительную фармакоэкономическую оценку данных препаратов с целью установления наиболее экономически рационального из этих двух лекарственных средств в контексте здравоохранения РФ, чему и посвящён данный анализ. *Цель.* Оценить фармакоэкономические свойства комбинированного препарата оксикодон/налоксон (Таргин®) в сравнении с трансдермальной системой доставки фентанила (Фендивия®) у онкологических пациентов с ХБС. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ на федеральном и региональном уровне. Горизонт исследования составил 25 нед. В качестве препаратов сравнения выступили комбинированный препарат налоксона и оксикодона и трансдермальная система доставки фентанила. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость опиоидных анальгетиков, включая препараты сравнения. Была построена модель Маркова, на основании которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Число пациентов в каждой симулируемой группе составило 100 человек. В качестве критерия эффективности было выбрано количество пациентов, сохраняющих контроль за ХБС без потребности в смене режима терапии и увеличении дозы, так как данная «суррогатная» конечная точка является наиболее клинически релевантной и отражает способность препарата полностью контролировать болевой синдром. После этого результаты моделирования были использованы для проведения следующих видов фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат (СЕА), анализ «влияния на бюджет» (ВИА), анализ фармакоэкономической целесообразности с позиции «готовности общества платить». *Результат.* Оксикодон/налоксон доминирует по показателю СЕА, его применение ассоциировано со снижением затрат (2,091 млн руб. у комбинации оксикодон/налоксон, 3,747 млн руб. у фентанила). Показатель CER для комбинации оксикодон/налоксон составил 51 218 руб., для трансдермального фентанила — 317 409 руб. В ходе анализа «влияния на бюджет» было показано, что применение препарата оксикодон/налоксон приводит к снижению бюджетного бремени на 44% (что связано с резким снижением потерь ВВП ввиду нетрудоспособности). Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что оба сравниваемых препарата являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Тем не менее, оксикодон/налоксон доминирует ввиду большего индекса WTP/CER (32,1 — у оксикодон/налоксон, 5,1 — у трансдермального фентанила). Анализ чувствительности подтверждает устойчивость результата, доминирование оксикодон/налоксон в плане СЕА и ВИА сохранялось даже при повышении цены на препарат на +25%. *Вывод.* Установлено, что применение комбинированного препарата, содержащего оксикодон и налоксон является наиболее фармакоэкономически целесообразным, сопряжено с большей эффективностью расходования средств

системы здравоохранения и существенной экономией бюджетных средств в целом ввиду снижения потерь от утраты полной нетрудоспособности, что приводит к экономии до 44% средств государственного бюджета.

Ключевые слова: онкология, Таргин, хронический болевой синдром, запор, оксикодон, налоксон, фентанил, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative pharmacoeconomic analysis of oxycodone/naloxone combination analgesic and fentanyl transdermal delivery system

Cheberda A.E., Belousov D.U.

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. Chronic pain syndrome (CPS) is a complex, hard to treat polyetiological condition. While there is a wide array of possible causes for CPS, it is most important in oncological context, since within oncological setting it may be induced both by the tumor itself and by the treatment modalities used against it. Analgesic therapy is, according to WHO, the primary method of managing CPS, and is effective in approximately 90% of cases. However, patients requiring strong opioids for pain management (III step of WHO's "analgesic ladder") face a number of complications associated with adverse events (AE), such as inhibition of respiratory control center, nausea, vomiting, and constipation. While constipation and vomiting are themselves amenable to therapeutic management, they can both significantly reduce quality of life and even require alteration of analgesic medication regime, thus potentially compromising the management of chronic pain. This has necessitated the creation of painkiller medication that would have a more favorable gastrointestinal AE profile while maintaining analgesic efficacy, such as fentanyl transdermal delivery systems (TDS) and oral formulations combining oxycodone and naloxone. The pharmacoeconomic comparison of these two medications in order to determine which of them is more economically rational within context of Russian healthcare is thus justified, and is the subject of this research effort. *Aim.* To perform evaluation of pharmacoeconomic (PHe) properties of combined naloxone/oxycodone formulation (Targin®) compared to fentanyl TDS (Fendivia®) in Russian oncological patients with CPS. *Methodology.* This PHe is conducted perspective of public health organizations of the RF at federal and national levels. The modelling horizon was 25 weeks. Comparator drugs were Targin® and Fendivia®. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs were used as data source on safety and efficacy. A Markov model was constructed in order to estimate healthcare costs and patients outcomes. Each simulated patient group contained 100 patients. Retention of patients with adequate pain management in main treatment regime without dose increase was used as efficacy criterion, since this surrogate endpoint is most clinically relevant, reflecting ability of a given modelled treatment regimen to control chronic pain. These modelling results were used to perform the following types of pharmacoeconomic analysis: carrying out cost-effectiveness analysis (CEA), budget impact analysis (BIA), and evaluation of pharmacoeconomic expediency based on willingness-to-pay ratio (WTP). *Result.* Naloxone/oxycodone formulation dominates in CEA analysis (direct costs were 2,091 mln. rub. for naloxone/oxycodone versus 3,747 mln. rub. for fentanyl TDS). The CER indicator for oxycodone/naloxone was 51 218 rub., while fentanyl TDS had CER of 317 409 rub. BIA revealed considerable budgetary burden reduction for oxycodone/naloxone, which was due to considerable reduction of GDP losses and expenses associated with disability and loss of working capacity. The resultant economy of government funds reached 44%. According to PHe analysis, both drugs are attractive for purposes of drug reimbursement system, but oxycodone/naloxone is dominant due to WTP/CER indicator of 32,1 (fentanyl TDS had WTP/CER of 5,1). Sensitivity analysis confirmed the robustness of these findings — CEA and BIA results remained stable even in case of 25% oxycodone/naloxone price increase. *Conclusion.* Oxycodone/naloxone combination has been determined to be most pharmacoeconomically attractive due to higher efficiency of healthcare spending (due to domination in terms of CER) and reduction of GDP losses associated with complete disability which resulted in government budgetary savings of up to 44%.

Keywords: oncology, chronic pain syndrome, Targin, oxycodone, constipation, naloxone, fentanyl, pharmacoeconomics, cost effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Хронический болевой синдром (ХБС) — сложное, полиэтиологическое заболевание, трудно поддающееся лечению [6, 29]. Спектр возможных причин ХБС достаточно широк [6, 28], а распространённость — высока (так, в мире, не менее 20% лиц трудоспособного возраста страдают от хронически протекающих болевых синдромов) [6]. Особое значение ХБС име-

ет в онкологической практике, где болевые синдромы могут являться следствием непосредственного деструктивного воздействия самой опухоли и её метастазов, результатом астенизации, а также осложнением терапии (лучевой фиброз, нейропатии в результате химиотерапии) [38]. Так, например, в российской практике частота ХБС у пациентов, получающих лечение в связи с раком молочной железы, варьируется от 76,3 до 88,8% [29, 31]. Обезболиваю-

щая терапия является, по мнению ВОЗ, основным методом коррекции ХБС, в особенности у онкологических больных [25], эффективность лечения при этом может достигать до 90% случаев [19, 25, 38]. Для обеспечения клинически рационального назначения обезболивающих препаратов ВОЗ была разработана т.н. «лестница обезболивания», представляющая собой совокупность методических рекомендаций и трёхступенчатую шкалу, позволяющих связать назначение конкретного класса обезболивающих препаратов с тяжестью болевого синдрома [22]. Следует заметить, что назначение адьювантных препаратов (антидепрессантов, антиэметиков, слабительных препаратов и др.) возможно на каждой ступени. Препараты I ступени представляют собой ненаркотические обезболивающие средства, как то нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики-антипиретики. Вторая ступень назначается при неэффективности лечения препаратами I ступени, при сохранении интенсивных болей, увеличении их интенсивности. Препараты II ступени включают слабые опиоиды, такие как кодеин и трамадол. В случае, если назначение препаратов II ступени не увенчалось успехом, происходит назначение препаратов III ступени — сильных опиоидов, таких как морфин, фентанил и налоксон. Сильные опиоиды являются высокоэффективными инструментами контроля боли, обладающими гибким режимом назначения [12, 14, 19, 25, 38] с возможностью взаимной конверсии доз различных препаратов и ротации для уменьшения выраженности НЯ и явлений развития толерантности [16, 20]. По фармакодинамическим свойствам эти препараты подразделяются на агонисты опиоидных рецепторов, частичные агонисты, агонисты-антагонисты и антагонисты. Хотя эффективность сильных опиоидов достаточно высока, их применение сопряжено с существенными нежелательными явлениями (НЯ), среди которых особо обращают на себя внимание угнетение функции дыхательного центра, рвота и запор [4, 7, 12, 14, 15, 19, 26, 38]. Хотя рвота и запор представляют собой НЯ, в принципе подлежащие терапевтической и фармакологической компенсации и не требующие немедленной отмены опиоидного анальгетика [15], при высокой степени выраженности эти НЯ, в особенности запоры [4, 5, 7], могут привести к существенным нарушениям и потребовать смены схемы обезболивающей терапии [7, 15]. Это обуславливает развитие потребности в опиоидных препаратах, достаточно сильных для применения на III ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ, но обладающих более благоприятным профилем безопасности и переносимости. Хорошо изученными препаратами такого рода, с доказанной более низкой частотой запоров, являются трансдермальные системы доставки фентанила, которым присущ специфический профиль НЯ, характеризующийся существенным снижением

частоты запоров и некоторым увеличением частоты рвоты [1, 18]. Также на рынке имеется комбинированный пероральный препарат, содержащий одновременно оксикодон и налоксон. Комбинация оксикодон/налоксон позволяет осуществлять лечение болевого синдрома одновременно с этиотропной [8] профилактикой НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Она показала достаточную обезболивающую эффективность при меньшей частоте НЯ со стороны ЖКТ, и, как правило, благоприятно воспринимается пациентами [2, 9, 11]. Таким образом, представляется целесообразным произвести сравнительную фармакоэкономическую оценку данных препаратов с целью установления наиболее экономически рационального из этих двух препаратов в контексте здравоохранения РФ, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические свойства комбинированного препарата оксикодон/налоксон (Таргин®) в сравнении с трансдермальной системой доставки фентанила (Фендивия®) у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ХБС.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. Провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения данной нозологии.
4. Провести фармакоэкономический анализ лекарственных средств путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа эффективности затрат (СЕА), «влияния на бюджет» (ВИА), фармакоэкономической целесообразности и чувствительности полученных результатов (СА).

Методология исследования

Анализ был выполнен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [30]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализ «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам лечения ХБС у онкологических больных. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «oncology», «chronic», «pain», «oxycodone», «fentanyl» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения опиоидных анальгетиков при ХБС с интенсивностью болей, соответствующих III ступени по «лестнице обезболивания» ВОЗ.

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

Целевой популяцией являются российские онкологические пациенты старше 18 лет с ХБС, достигающим выраженности, соответствующей III ступени по «лестнице обезболивания» ВОЗ, не отвечающие на препараты, применяемые на I и II ступенях и требующие назначения опиоидных анальгетиков.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 100 больных.

Перспектива анализа. Фармакоэкономический анализ осуществлен с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Основной аудиторией являются терапевты, онкологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 25 нед, что связано с характерной продолжительностью многих клинических исследований, посвящённых исследуемым препаратам, а также тем фактом, что в подавляющем большинстве случаев этого времени достаточно для реализации всех наиболее вероятных клинических событий, влияющих на состояние пациента (включая развитие наиболее распространённых НЯ).

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются:

- Фендивия® (фентанил, трансдермальная система);
- Таргин® (налоксон + оксикодон).

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка РКИ, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив ХБС, соответствующих третьему шагу по «лестнице обезболивания» ВОЗ [22].

Критерии клинической эффективности:

- продолжение терапии пациентом по текущей схеме лечения, что предполагает отсутствие не поддающихся контролю НЯ и эффективный контроль болевого синдрома (3 и менее по шкале PIS, 5 и менее по шкале BPI-SF).

Критерии безопасности:

- частота отказа от терапии из-за развития НЯ;
- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты:

- зарегистрированные цены на лекарственные средства, входящие в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств (ПЖНВЛП);
- прайс-листы дистрибьюторов, данные о стоимости в розничных аптечных сетях и др.;
- другие публичные открытые источники информации.

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость фармакотерапии НЯ (в качестве цен на препараты рассматривались средневзвешенные цены тендеров, проведённых в РФ в 2015 году, на основе данных IMS Health Russia [23]);
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, консультациями специалистов [34].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [34].

Непрямые (косвенные) немедицинские затраты. Учитывались непрямые затраты, связанные с преждевременной смертностью и недополученным валовым внутренним продуктом (ВВП), которые рассчитывались методом человеческого капитала («human capital approach»).

Обзор клинико-экономической модели. С помощью программного обеспечения Microsoft Excel была разработана Марковская модель (рис. 1), отражающая упрощённую схему терапии ХБС. Данное решение учитывало современные рекомендации по использованию моделей Маркова в биологии и медицине, включая коррекцию полуциклов [13]. Для нужд данной модели временной горизонт исследования был разбит на циклы длиной в одну неделю, что было целесообразно с клинической точки зрения, так как данный период достаточен для регистрации возникающих НЯ, а также практично ввиду общего временного горизонта данного исследования.

В ходе моделируемого курса терапии для каждой симулируемой группы регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ и мета-анализов. Модель учитывает вероятность возникновения наиболее распространённых и значимых НЯ, а также обобщённую вероятность утраты контроля над течением болевого синдрома.

Модель включает шесть взаимоисключающих состояний:

- 1) пациент получает лечение, без НЯ;
- 2) у пациента развивается *рвота*, но отсутствует запор, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 3) у пациента развивается *запор*, но отсутствует рвота, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 4) у пациента имеется *запор и рвота*, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 5) терапевтический контроль над болевым синдромом утрачивается, возникает потребность в смене режима терапии;
- 6) пациент сменил терапию, получает более интенсивную терапию с неполным контролем над ХБС.

Модель учитывает затраты, связанные со сменой терапии, и затраты на коррекцию НЯ.

Ключевые допущения модели

- Основная цель назначения препаратов — устранение болевого синдрома (лечение основного заболевания не учитывается).
- Рвота может возникнуть только один раз (в самом первом цикле либо после возникновения запора) и продолжается не более 1 нед.
- Запор не требует хирургической коррекции.
- Переход на другой режим терапии связан с болевым синдромом.
- Возможность перехода на другие опиоиды не рассматривалась ввиду ограниченного числа препаратов, целесообразных на данной ступени анальгетической «лестницы» и обладающих доказательно меньшей выраженностью НЯ.
- Ввиду сохранения болевого синдрома пациенты, сменившие терапию, продолжают получать опиоидные анальгетики, но в более высокой дозе, при этом не могут полностью контролировать болевой синдром. Возможность нейрохирургической коррекции выходит за рамки данной модели, при этом предполагается, что статус пациентов, более не получающих терапию препаратами сравнения, соответствует среднему

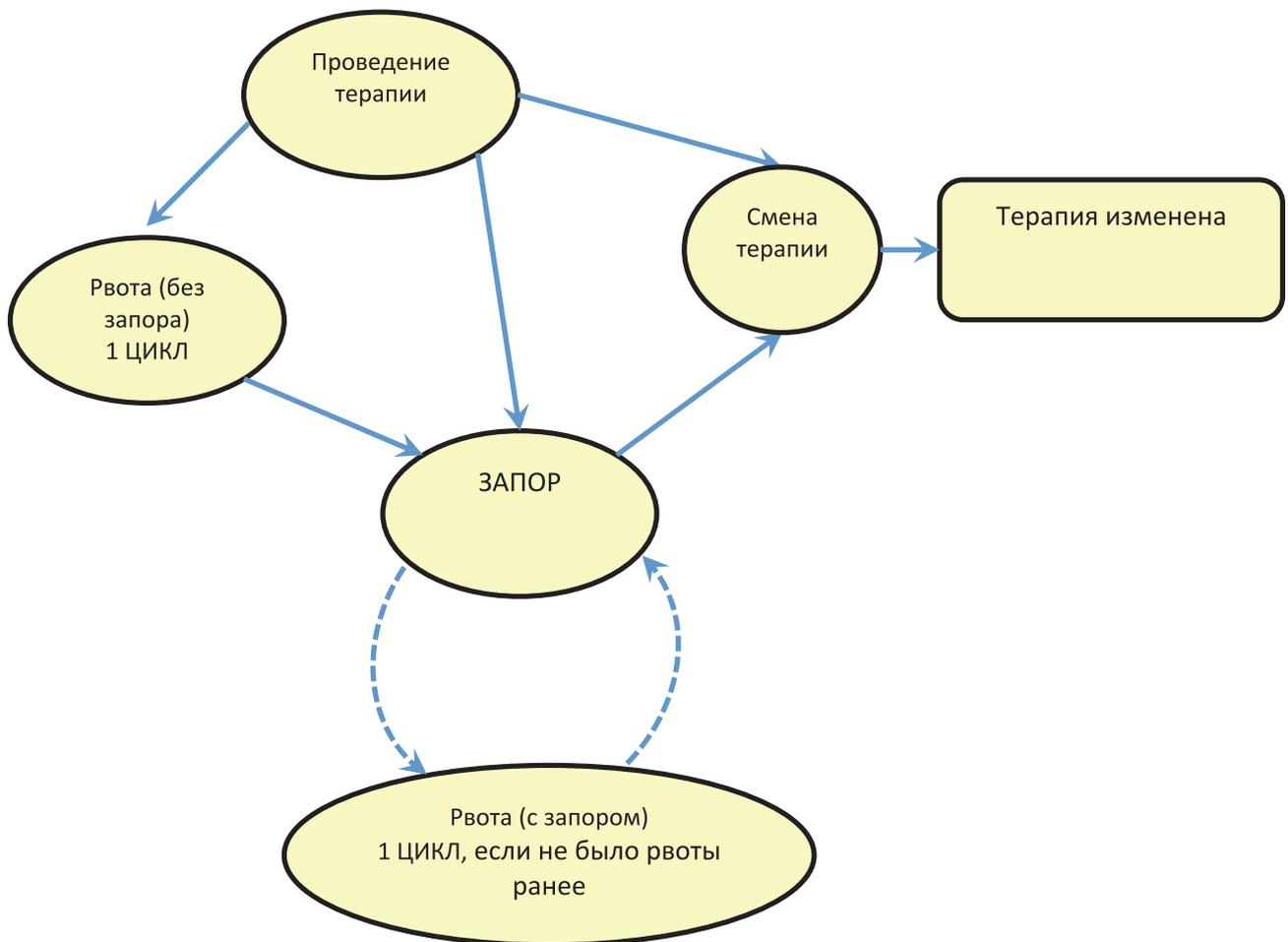


Рис. 1. Обзор Марковской модели

между «Контролируемым болевым синдромом» и «Неконтролируемым болевым синдромом» по *M.Bala et al* [3], что отражает ухудшение состояния, но не полную утрату эффекта.

- Во время смены терапии контроль за болевым синдромом отсутствует, статус пациентов соответствует «Неконтролируемому болевому синдрому» по *M.Bala et al* [3].

Пациенты, находящиеся на основной схеме терапии (хорошо контролируемые ХБС) являются частично трудоспособными и имеют вторую группу инвалидности. Пациенты, потребовавшие смены терапии ввиду НЯ или неэффективности не могут осуществлять трудовую деятельность.

После осуществления моделирования были проведён ряд анализов.

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC). Ввиду того, что лечение основного заболевания выходит за рамки данного исследования, основным источником прямых медицинских затрат были затраты непосредственно на сами препараты сравнения, а также затраты, связанные с коррекцией возникающих НЯ.

Ввиду отсутствия чётких, однозначных стандартов коррекции НЯ при применении опиоидных анальгетиков для терапии ХБС, в рамках данной модели эти параметры установлены на основании литературных источников [1, 2, 17, 21] и сбора экспертного мнения (опрошено 15 врачей-онкологов и 21 врач-терапевт).

Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / SEA). Для каждого из исследуемых опиоидных анальгетиков был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена с помощью «суррогатной» точки, представляющей собой количество пациентов, не отменивших сравнимые анальгетики на момент остановки модели Маркова.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Расчёт показателя CER осуществлялся по следующей формуле [40]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

В случаях, когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчёт показателя ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементального (добавленного) соотношения затраты/эффективность, отражающего стоимость каждой дополнительной

единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [40].

Временной горизонт анализа SEA равен горизонту моделирования.

Анализ чувствительности. Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателя стоимости исследуемого препарата в модели на +25%, что отражает пессимистичный сценарий динамики цен на рынке (с позиции организации здравоохранения РФ) и позволяет достаточно хорошо оценить устойчивость полученного результата.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. В анализ был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (willingness-to-pay ratio / WTP) за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2015 г. WTP составлял: $80\,412\,544\,788\,880$ руб. (ВВП) \div $146,3$ млн человек (численность населения) = $549\,641$ руб./чел./год \times $3 = 1\,648\,924$ руб./год [35, 36].

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу WTP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ [24, 40].

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis / BIA) показывает сэкономленные материальные средства (прямые медицинские и непрямые немедицинские затраты) при замене одной схемы анальгетической терапии на другую и влияние, оказываемое на бюджет страны. Расчёт проводился на популяцию, численно равную моделируемым группам, однако временной горизонт для BIA составлял 1 год.

Дисконтирование. Ввиду того, что временной горизонт модели и последующих анализов не превысил 1 года, дисконтирование не проводилось [24, 39].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2015 г., производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel (2010 г.), доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER и экономии затрат бюджета.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности и безопасности

Оба исследуемых препарата демонстрируют близкие показатели клинической эффективности и безопасности. Тем не менее, проведённые РКИ позволяют говорить о некотором различии данных препаратов в отношении вероятности возникновения рвоты, запора, а также отмены препарата ввиду любых причин (включая СНЯ и отсутствие эффективности).

Установление терапевтически эквивалентных доз препаратов осуществлялось в соответствии с принятыми в современной клинической практике алгоритмами [12, 16, 20]. Следует отметить, что на настоящий момент нет достаточных оснований считать, что различные трансдермальные системы доставки фентанила от разных производителей обладают существенно различающимися профилями эффективности и безопасности [10, 33].

Данные относительно сравнительной вероятности развития НЯ, а также относительно вероятности утраты контроля над ХБС и смены режима терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Вероятность развития НЯ, вероятность смены режима терапии для трансдермальной формы фентанила и комбинированного препарата оксикодон/налоксон

Вид НЯ	Оксикодон/налоксон	Трансдермальная форма фентанила
Запор	5,50% [2]	6,24% [17]
Рвота	6,30% [2]	8,00% [1]
Вероятность смены режима терапии	3,10% [2]	17,00% [21]
Дополнительная вероятность смены режима терапии у пациентов с запором	4,06% [5]	4,06% [5]

Стоимость препаратов сравнения

На основании проведенного моделирования, данных ПЖНВП [27], а также данных, предоставленных Представительством компании с ограниченной ответственностью «Мундифарма Гезельшафт М.Б.Х.» (Австрия) в г. Москва был проведен расчёт стоимости терапии для комбинированного препарата «оксикодон/налоксон» (Таргин®) и трансдермальной системы доставки фентанила (Фендивия®). Непосредственно стоимость лечения данными препаратами в рамках основного курса терапии составила 1 923,4 руб. в неделю для комбинированного препарата оксикодон/налоксон и 848,08 руб. в неделю для трансдермального фентанила.

Прямые медицинские затраты

По результатам моделирования, стоимость 25-недельного курса лечения с учётом стоимости диагностических мероприятий и коррекции НЯ составила 6,777 млн руб. для комбинации оксикодон/налоксон и 3,747 млн руб. для трансдермального фентанила при численности каждой симулируемой группы равной 100 человек.

Непрямые немедицинские затраты

Для расчёта затрат, связанных с частичной нетрудоспособностью, учитывался полный объём социальных выплат по инвалидности для инвалидов

II группы [32, 37]. Для лиц, утративших трудоспособность полностью, учитывался объём выплат по инвалидности для I группы и потери ВВП [32, 35, 37].

Для группы оксикодон/налоксон общий объём непрямых немедицинских затрат за весь моделируемый период составил 29,136 млн руб., для группы трансдермального фентанила — 51,988 млн руб.

Анализ эффективности затрат

После этого был проведен анализ эффективности затрат. В качестве показателя эффективности было выбрано число пациентов, оставшихся на исходном режиме терапии в конце 25-й недели моделирования, так как данная «суррогатная» конечная точка является наиболее клинически релевантной и отражает способность препарата полностью контролировать болевой синдром. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ эффективности затрат

Показатели	Оксикодон/налоксон	Трансдермальный фентанил
Затраты за период в 25 нед, руб.	2 091 559	3 747 519
Эффективность (число пациентов с контролируемой болью на базовой терапии, на момент остановки)	41	12
CER, руб.	51 218	317 409
	доминирует	

Как видно из табл. 2, данный препарат доминирует в плане эффективности затрат, при этом ввиду того, что наблюдается как снижение затрат, так и увеличение эффективности, расчёт ICER не потребовался.

Анализ «влияния на бюджет»

После проведения анализа эффективности затрат был выполнен анализ «влияния на бюджет» для численности пациентов, равной численности симулируемой группы. Результаты анализа приведены в табл. 3.

Проведённый анализ указывает, что применение комбинации оксикодон/налоксон приводит к экономии бюджетных средств за счёт резкого снижения бюджетного бремени, связанного с непрямыми немедицинскими затратами.

Анализ фармакоэкономической целесообразности

В дополнение к вышеприведённым видам анализа, был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности двух исследуемых схем лечения. Результаты сравнения этих двух схем по показателю WTP приведены в табл. 4.

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Оксикодон/ налоксон	Трансдермальный фентанил
Прямые затраты (руб.), на пациента	43 624	78 163
Непрямые затраты (руб.), на пациента	291 362	519 886
Итого экономия бюджета на 1 пациента, только прямые затраты, руб.	34 538,6	
Итого экономия бюджета на 1 пациента, только непрямые затраты, руб.	228 524,8	
Итого экономия бюджета на 1 пациента (прямые + непрямые затраты), руб.	263 063,4	
Итого экономия бюджета на популяцию, только прямые затраты, руб.	3 453 859,5	
Итого экономия бюджета на популяцию, только непрямые затраты, руб.	22 852 483,2	
Итого экономия бюджета на популяцию (прямые + непрямые затраты), руб.	26 306 342,7	44%

Таблица 4

Результаты сравнения двух схем терапии по показателю WTP

Показатели	Оксикодон/ налоксон	Трансдермальный фентанил
Значение WTP, руб.	1 648 924	
Затраты на пациента, руб.	20 915	37 475
CER на пациента, руб.	51 218	317 409
WTP/CER	32,2	5,2

Данный анализ указывает на то, что схема лечения использующая оксикодон/налоксон, так и схема, использующая трансдермальный фентанил, являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Тем не менее, оксикодон/налоксон доминирует ввиду большего индекса WTP/CER.

Анализ чувствительности

Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена комбинированного препарата оксикодон/налоксон поднималась с последующим перерасчётом показателей CER и экономии затрат. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат, достигающей 25%. Это является хорошим показателем для дорогостоящего сильного опиоидного анальгетика, и позволяет говорить об устойчивости результатов моделирования к изменениям рыночной конъюнктуры.

Основные выводы

Проведённое моделирование применения комбинированного препарата оксикодон/налоксон и трансдермальной системы доставки фентанила в условиях РФ указывает на то, что применение комбинированного препарата оксикодон/налоксон позволяет:

- добиться более эффективного расходования средств, так как оксикодон/налоксон доминирует по показателю CER;
- увеличить общую эффективность лечения ввиду большей абсолютной эффективности;
- оба препарата целесообразны в рамках системы лекарственного возмещения, однако оксикодон/налоксон обладает большей привлекательностью ввиду соотношения WTP/ICER равного 32,2;
- снизить бюджетное бремя из расчёта на 100 пациентов на 44%, что означает экономию 26 306 342 руб. бюджетных средств;
- эти результаты позволяют говорить о фармакоэкономической целесообразности применения комбинации оксикодон/налоксон для терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- исследование не включает моделирование нейрохирургических возможностей коррекции болевого синдрома у больных, потребовавших смены терапии ввиду НЯ или неэффективности;
- ввиду отсутствия РКИ, осуществляющих прямое сравнение препаратов, данное фармакоэкономическое исследование представляет собой не прямое сравнение;
- данные о безопасности и эффективности основаны на зарубежных РКИ, схемы лечения в которых не всегда соответствуют российской клинической практике.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано Представительством компании с ограниченной ответственностью «Мундифарма Гезельшафт М.Б.Х.» (Австрия) в г. Москва, однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

- Ahmedzai S., Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13 (5): 254—261.
- Ahmedzai S.H., Leppert W., Janekci M. et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain // *Support Care Cancer.* 2015;23:823—830.
- Bala M.V., Wood L.L., Zarkin G.A., et al. Valuing outcomes in health care: a comparison of willingness-to-pay and quality-adjusted life-years. *J. Chin Epidemiol.* 1998; 51: 667—676.
- Bell T., Annunziata K., Leslie J.B. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag.* 2009; 5 (3): 137—144.
- Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2010; 31 (9): 938—949.
- Goldberg D.S., McGee S.J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health.* 2011; 11.
- Grunkemeier D.M., Cassara J.E., Dalton C.B., Drossman D.A. The Narcotic Bowel Syndrome: Clinical Features, Pathophysiology and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (10): 1126—1122.
- Leppert W. Dyspepsia and Opioid—Induced Bowel Dysfunction: The Role of Opioid Receptor Antagonists // In: Shaffer E, Curley M, editors. *Dyspepsia — Advances in Understanding and Management: InTech;* 2013. p. 183-201.
- Leppert W. The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management. *Contemporary Oncology.* 2013; 17 (2): 128—133.
- Margetts L., Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2007; 7 (5): 171—6.
- Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1159—67.
- Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E., Berti M., Roila F. ESMO Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23: Suppl 7.
- Schwartz R. *Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods* 2008. The MIT Press.
- Swarm R.A., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. Adult cancer pain. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2013; 11 (8): 992—1022.
- Swegle J.M., Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (8): 1347—1354.
- Syrms W., Good P., Wootton J. Opioid conversion ratios used in palliative care: Is there an Australian consensus? *Intern Med J.* 2014; 44 (5): 483—489.
- Tassinari D., Sartori S., Tamburini E., Scarpi E., Raffaelli W., Tombesi P., Maltoni M. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008 Apr; 11 (3): 492—501.
- Tassinari D., Sartori S., Tamburini E., Scarpi E., Tombesi P., Santelmo C., Maltoni M. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009; 25 (3): 172—180.
- Teoh P.J., Camm C.F. NICE Opioids in Palliative Care (Clinical Guideline 140) — A Guideline Summary. *Annals of Medicine and Surgery.* 2012; 1: 44—48.
- Wong E., Walker K.A. A review of common methods to convert morphine to methadone. *J Commun Hosp Intern Med Perspect.* 2012; 2: 19541.
- Woodroffe M.A., Hays H. Fentanyl transdermal system: pain management at home. *Can Fam Physician.* 1997; 43: 268—272.
- World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.* 2nd ed Geneva: WHO; 1996.
- Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
- Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований». М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
- Брюзгин В.В. Лечение хронического болевого синдрома у больных раком молочной железы. *Практическая онкология.* 2000; 2 (июнь): 50—53.
- Голикова Т.А., Левина Т.А., Трубников Г.А. Этиопатогенез хронической боли у онкологических больных и методы её лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 1997; 2: 23—26.
- Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
- Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. Лечащий врач. 2010; 4: 20—23.
- Новиков А.В., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврологический журнал.* 2000; 5: 7—12.
- Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002¹ 163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
- Пассов В.В., Бардычев М.С. Комплексное лечение лучевых повреждений плечевого сплетения и его длинных ветвей. Методическое пособие для врачей. Обнинск. 1998; 24.
- Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. N 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
- Ряженев В.В., Абузарова Г.Р., Горохова С.Г., Емченко И.В., Матвеев Н.В. Фармакоэкономические аспекты применения трансдермальной терапевтической системы фендивия у российских пациентов со злокачественными новообразованиями на этапе паллиативной помощи. *Терапевтический архив.* 2014; 2: 63—68.
- Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
- Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#\(дата обращения: 07.03.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#(дата%20обращения:07.03.2016)).
- Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#\(дата обращения: 10.03.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#(дата%20обращения:10.03.2016)). Численность и состав населения в 2015 г.
- Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
- Чиссов В.И., Давыдов М.И. *Онкология: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР—МЕДИА; 2008.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика.* 2009; 4: 10—13.
- Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. М., Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003; 64.

Фармакоэкономический анализ применения препарата Актемра® в первой линии лечения ревматоидного артрита в режимах комбинированной и монотерапии

Зырянов С.К.¹, Чеберда А.Е.², Белоусов Д.Ю.²

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

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, которому присущи сравнительно высокая распространённость среди трудоспособного населения, значительное влияние на показатели качества жизни и трудоспособность, а также высокий риск инвалидизации в случае неэффективного или неадекватного лечения. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило значительно улучшить прогноз для пациентов с данной патологией, однако на данный момент вопрос о порядке подбора терапии у пациентов с РА остаётся актуальным (особенно у пациентов с РА, резистентным к лечению базисными противовоспалительными препаратами, БПВП), в том числе и с точки зрения фармакоэкономической обоснованности. *Цель.* Оценить фармакоэкономические характеристики терапии препаратом тоцилизумаб (Актемра®) по сравнению с препаратом адалимумаб (Хумира®), в рамках 1-й линии терапии у пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапия с назначением метотрексата и ГИБП, а также у пациентов, требующих проведения монотерапии ГИБП в условиях здравоохранения Российской Федерации (РФ). *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводился с позиции интересов российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования, а также экономики государства в целом, включая влияние на ВВП. Горизонт исследования составил 2 года. В качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость ГИБП. Была построена комплексная модель, в рамках которой с помощью «древа принятия решений» формировались симулируемые когорты для каждого препарата, после чего они переходили в модель Маркова, на основании которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Число пациентов в каждой симулируемой группе составило 1 000 человек. Данная процедура была выполнена отдельно для популяций пациентов, получающих комбинированную терапию и пациентов, получающих монотерапию. Длина цикла в модели Маркова составила 1 неделю. Критерием клинической эффективности было выбрано число пациентов, достигших улучшения клинических показателей по ответу ACR70 ввиду высокой клинической и социальной релевантности этой конечной точки. Это связано с тем, что пациенты, достигшие такого результата, могут вернуться к трудовой деятельности. Далее результаты моделирования были использованы для проведения следующих видов фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет». Устойчивость результатов была верифицирована путём однофакторного анализа чувствительности. *Результат.* Тоцилизумаб продемонстрировал наименьший показатель эффективности затрат: 28 525 007 руб. — для тоцилизумаба и 30 898 104 руб. — для адалимумаба из расчёта на 1 000 пациентов в год для пациентов, получающих комбинированную терапию, и 21 564 612 руб. — для тоцилизумаба и 30 970 348 руб. — для адалимумаба из расчёта на 1 000 пациентов в год для пациентов, получающих монотерапию. При этом тоцилизумаб превосходил адалимумаб также в рамках клинической эффективности. Это позволяет говорить о том, что тоцилизумаб сопряжён с достижением ремиссии наибольшим числом пациентов и одновременно демонстрирует наибольшую эффективность затрат. Анализ «влияния на бюджет» показал, что при расчёте на 100 тыс населения с учётом распространённости РА (246 пациентов), применение тоцилизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени на 4,8% по сравнению с адалимумабом для пациентов, получающих комбинированную терапию, и 3,98% для пациентов, получающих монотерапию. Это соответствует экономии 35 575 400 руб. и 28 835 840 руб. за 2 года, соответственно (с учётом коэффициента дисконтирования, равного 3,5% в год). Анализ чувствительности показал, что результаты исследования устойчивы к изменению цены вплоть до 20% в рамках комбини-

рованной терапии и более 25% в рамках монотерапии, что является благоприятным результатом. *Вывод.* Полученные в ходе моделирования результаты демонстрируют, что применение тоцилизумаба фармакоэкономически целесообразно и сопряжено с большей эффективностью использования ресурсов здравоохранения как в случае пациентов, получающих комбинированную терапию, так и в популяции пациентов, которым необходимо проведение монотерапии ГИБП. Использование тоцилизумаба также привлекательно с позиции анализа «влияния на бюджет», поскольку связано со снижением бюджетного бремени по сравнению с адалимумабом. При этом экономия бюджетных средств достигает 4,8%, что является существенным для терапии такой дорогостоящей и социально значимой патологии, как РА. Вышеприведённые результаты указывают на целесообразность применения тоцилизумаба в терапии устойчивых к лечению форм РА в РФ, и его приоритизации в контексте соответствующих каналов закупок.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, адалимумаб, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Actemra® in first-line treatment of rheumatoid arthritis in the modes of combination and monotherapy

Zyryanov S.K.¹, Cheberda A.E.², Belousov D.U.²

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

² — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a severe, autoimmune disorder characterized by relatively high prevalence among working-age adult population, significant quality of life and work performance impact, as well as high risk of complete disability in case of inadequate or ineffective treatment. The creation of Biologic Disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) has allowed to significantly improving prognosis for many RA patients, however, the issue of choosing therapy for patients with RA, especially in case of resistance to methotrexate treatment remains problematic, especially in terms of pharmacoeconomic justification of bDMARD choice. Ongoing improvement of clinical understanding of bDMARDs also ensures the significance of further investigating the pharmacoeconomic qualities of these drugs. *Aim.* To perform the pharmacoeconomic analysis (PHe) of therapy using tocilizumab, adalimumab, as first-line bDMARD therapy in patients with RA receiving standard combination therapy with methotrexate, as well as in patients who require bDMARD monotherapy due to methotrexate resistance, methotrexate nonresponse, or other issues within context of Russian healthcare *Methodology.* This PHe is conducted from societal perspective which includes interests of Russian healthcare system within context of Obligatory Medical Insurance system and interests of Russian economic system as a whole, including impact on. The time horizon for this research was 2 years. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs when used in combination with methotrexate and as monotherapy were used as data source on safety and efficacy. A complex PHe model consisting of a «decision tree» (used to form simulated cohorts of patients for each investigated drug, 1 000 simulated patients per cohort) and a Markov model for evaluating treatment outcomes was constructed. Cycle length for the Markov component of the model was 1 week. Clinical improvement of ACR70 was chosen as efficacy end-point because of its high clinical and social relevance. Patients achieving ACR70 can return to workforce. The results of this modelling were used to perform cost-effectiveness analysis (CEA) and budget impact analysis (BIA). Result stability was confirmed by performing sensitivity analyses (SA). *Result.* During CEA, tocilizumab dominated in terms of cost-effectiveness ratio (CER). CER was 28 525 007 rub. for tocilizumab, 30 898 104 rub. for adalimumab per 1 000 simulated per year in patients receiving standard combination therapy and 21 564 612 rub. for tocilizumab, 30 970 348 rub. for adalimumab per 1 000 simulated per year in patients receiving monotherapy), as well as in terms of clinical effectiveness (as expressed with number of patients achieving ACR70) and with highest healthcare resource utilization effectiveness. BIA indicates that tocilizumab is associated with 4,8% reduction in budget burden compared to adalimumab (estimated per 100 000 per 2 years of Russian population (246 patients), accounted for RA prevalence) in case of standard combination therapy and a 3,98% reduction of budget burden in patients receiving monotherapy. That amounts to 35 575 400 rub. and 28 835 840 rub. respectively (taking into consideration 3,5% discounting factor). SA confirms result robustness to price fluctuations up to 20%.for patients receiving combination therapy and more than 25% for patients receiving monotherapy. Additional sensitivity analysis investigating possible effects of assuming strict safety and efficacy equivalence between the investigated drugs confirms tocilizumab advantage even under such assumption. *Conclusion.* Modelling results indicate that tocilizumab is pharmacoeconomically rational which is associated with higher effectiveness of healthcare resource utilization. Tocilizumab treatment is also attractive in terms of budget impact as it is associated with up to 4,8% budget burden reduction within scope of 2 years, which is a significant result in context of treating an expensive, potentially debilitating pathology such as RA. Aforementioned results demonstrate that tocilizumab is attractive, pharmacoeconomically effective option for treating patients with in the RF. Prioritization of tocilizumab within context of relevant purchasing channels is thus highly recommended.

Keywords: rheumatoid arthritis, tocilizumab, adalimumab, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространённых аутоиммунных и социально значимых заболеваний.

При распространённости от 0,5 до 1% [38] данное заболевание, при отсутствии ранней адекватной терапии, способно привести к инвалидизации в течение первых пяти лет с момента установления диагноза [36]. В Российской Федерации (РФ) на 100 тыс населения приходится 245,6 больных РА, при этом среди лиц трудоспособного возраста это значение достигает 436,3 на 100 тыс населения [31, 34, 36, 38, 43]. Хотя РА подвержены все возрастные группы, пик заболеваемости приходится на 30—55 лет [37, 38, 43]. Данное обстоятельство дополнительно усугубляет неблагоприятные социальные последствия РА, поскольку это заболевание характеризуется хроническим эрозивным артритом (синовитом), как правило, вовлекающим пять и более суставов, а также развитием системного поражения внутренних органов. Со временем, данные процессы приводят к разрушению сустава и необратимым функциональным нарушениям [43]. Для пациентов характерны снижение индекса массы тела (ИМТ) [12], а также пониженная трудоспособность и значительное снижение качества жизни [23].

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам ранней диагностики РА и контроля за эффективностью проводимой терапии [20, 39].

Основная цель лечения — сохранить качество жизни и трудоспособность пациентов в течение максимально возможного времени за счёт подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения разрушения суставов, нормализации и сохранения функции конечностей, что позволяет, в конечном итоге, обеспечить адекватную социализацию пациента. Принципы и задачи лечения РА определены в рекомендациях, опубликованных в 2010 г. и получивших название «Treat to Target» (T2T), или «Лечение до достижения цели» [18].

Непосредственная цель медикаментозной терапии — это снижение активности патологического процесса вплоть до достижения ремиссии. Пока не будет достигнута эта цель, необходимо регулярно оценивать показатели активности РА, такие как DAS, DAS28, CDAI и SDAI (ежемесячно при умеренной или высокой активности), структурные изменения и нарушения функции суставов, и пересматривать проводимую лекарственную терапию [20, 23, 36].

Хотя существует несколько возможных определений ремиссии при РА [22], как правило, достижение улучшения показателей по ACR на 70% (ответ ACR70) и сохранение этого результата в течение 6 мес является достаточным для признания достижения функциональной ремиссии [1].

В современных рекомендациях указано, что всем без исключения больным РА показано лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые следует назначать как можно раньше — в течение 3—6 мес. после появления симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты могут применяться для улучшения субъективного состояния пациента и купирования болевого синдрома, однако они не влияют на прогрессирование деструктивных изменений [20, 23, 36].

Глюкокортикостероиды в низких или средних дозах, как правило, лишь дополняют терапию БПВП и выступают в качестве *bridge* (от англ. мост) терапии, предназначенной для того, чтобы улучшить состояние пациента до того, как начнут действовать БПВП.

Препаратом первой линии в лечении РА остаётся метотрексат (МТ) в стартовой дозе 10—15 мг/нед, которую увеличивают каждые 2—4 нед до 25—30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рекомендуется начинать при недостаточной эффективности (т.е. при сохранении умеренной или высокой активности) монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение, по крайней мере, 3 мес. [20, 23, 36]. Эффективность ГИБП изучалась в многочисленных клинических исследованиях и регистрах. Обращает на себя внимание наличие когорты пациентов, для которых применение комбинированной терапии невозможно (ввиду непереносимости БПВП, включая МТ и т.д.) [3, 5]. Проблема оптимального подбора препаратов для таких пациентов пока изучена недостаточно [15, 26].

Одним из современных ГИБП, хорошо зарекомендовавших себя как в рамках стандартной комбинированной терапии, так и в рамках монотерапии, является **тоцилизумаб** [5] — Актемра® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.), однако вопрос о фармакоэкономической эффективности этого препарата по сравнению с другими зарегистрированными ГИБП в условиях российского здравоохранения остаётся актуальным. Представляет особый интерес сравнение данного препарата с препаратом адалимумаб, поскольку последний занимает лидирующее положение среди ГИБП в плане продаж, по данным IMS Health Russia (более 45% за 2015 г.) [29]. Данный вопрос актуален ввиду высокой социальной и экономической значимости РА (как в случаях комбинированной терапии, так и в случае развития вариантов течения заболевания, при которых невозможно применение БПВП по причинам, отличным от эффективности), и является предметом настоящего анализа.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические характеристики терапии препаратом тоцилизумаб (Актемра®) по сравнению с препаратом адалимумаб (Хумира®), в рамках 1-й линии терапии у пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапии с назначением метотрексата и ГИБП, а также у пациентов, требующих проведения монотерапии ГИБП в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РА.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. Провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения данной нозологии.
4. Оценить сравнительную эффективность и безопасность препаратов сравнения.
5. Провести фармакоэкономический анализ лекарственных средств путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа эффективности затрат, анализа «влияния на бюджет», анализа «чувствительности» полученных результатов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [41]. При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет»; анализ минимизации затрат; формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения ГИБП у больных РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «rheumatology arthritis», «adalimumab», «tocilizumab» и др.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения ГИБП при РА.

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

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит с умеренной или высокой степенью активности» и недостаточным ответом на базисную противовоспалительную терапию, которым показано проведение комбинированной терапии с использованием ГИБП, а также российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности», которым показано проведение монотерапии ГИБП.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции общественного интереса РФ, что включает интересы российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), а также интересы экономики государства в целом (включая влияние на ВВП).

Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 104 нед, поскольку предполагается, что в течение этого периода пациенты либо получат максимальную пользу от лечения, либо препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ), при этом данный горизонт позволяет адекватно провести дисконтирование.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения выступали:

- тоцилизумаб для в/в введения — 8 мг/кг каждые 4 нед;
- адалимумаб — 40 мг п/к инъекции через неделю;
- метотрексат — назначался в дополнение ко всем вышеперечисленным препаратам сравнения в дозе 20 мг в неделю перорально.

Выбранные режимы дозирования основаны на существующих рекомендациях NICE [13].

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка РКИ, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив при РА с умеренной или высокой активностью.

Критерии клинической эффективности:

- доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20, ACR50, ACR70.

Критерии безопасности:

- частота отказа от терапии из-за развития НЯ;
- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [25].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии (на основании данных ПЖНВЛП [33]);
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость коррекции НЯ;
- стоимость вспомогательной фармакотерапии (расчёт проводился на основании данных ПЖНВЛП [33]). При отсутствии препарата в ПЖНВЛП оценка осуществлялась на основании данных IMS Health Russia [29]. В случае отсутствия некоторых упомянутых в Стандарте [45] препаратов в ПЖНВЛП, и отсутствия по ним ценовой информации в IMS, были также использованы данные открытого агрегатора розничных цен artekamos.ru [35];
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с РА с умеренной или высокой активностью, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандартам первичной медико-санитарной помощи больным с РА [45].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [46].

Параметры оценки не прямых затрат:

- затраты, понесённые в связи с утратой трудоспособности, включая потери ВВП [47];
- социальные выплаты, включая выплаты, связанные с инвалидизацией [42, 49].

Обзор клинко-экономической модели. Предполагается, что пациенты изначально поступают в модель «дерево принятия решений», в рамках которой происходит их разделение на симулируемые группы по 1 000 человек для каждой из сравниваемых медицинских технологий (рис. 1). Далее каждая из симулируемых групп переходит в Марковскую модель (рис. 2) для оценки долгосрочной терапии вплоть до окончания горизонта моделирования. Марковская модель, в которую входят прошедшие этап «дерева принятия решений» пациенты, имела длительность цикла равную одной неделе, и была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [17].

В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры симулируемых моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья населения РФ [44, 47, 48], а также особенности ИМТ пациентов с резистентным РА с упорным течением и высокой степенью активности [12, 30].



Рис. 1. Этап «дерева принятия решения»

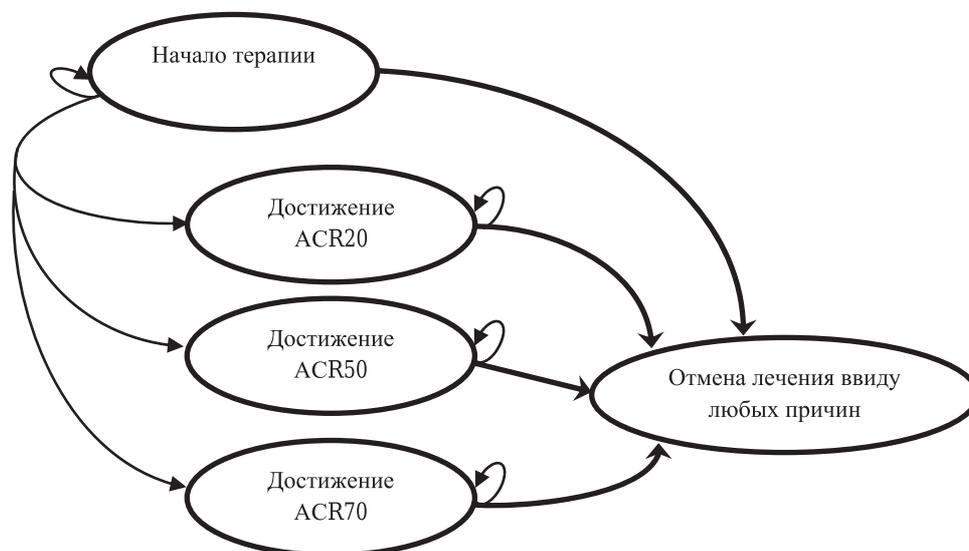


Рис. 2. Модель Маркова

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ и мета-анализов. Марковская модель включала пять возможных взаимоисключающих состояний:

- проведение терапии без достижения эффекта равного ACR20 и более;
- достижение ACR20;
- достижение ACR50;
- достижение ACR70;
- отмена терапии по любым причинам.

Ключевые допущения модели

- За период до достижения горизонта моделирования (104 нед) пациенты либо получают максимальную пользу от лечения, либо отменяют препарат ввиду НЯ или неэффективности. Данное допущение является консервативным, поскольку данный горизонт существенно больше срока, на котором регистрировались использованные в исследовании клинические конечные точки (24 нед). Данный горизонт позволяет провести дисконтирование [51].
- Пациенты, достигшие ответа, равного ACR70, возвращаются к труду [1]. Однако в целях более точного отражения клинической ситуации пациентов с РА, требующим назначения ГИБП (ограничений, связанных с НЯ при терапии и т.д.), и увеличения достоверности любых полученных положительных результатов было также сделано дополнительное допущение. Данное допущение состояло в том, что пациенты, достигшие данного результата, продолжают испытывать некоторые симптомы, что приводит к необходимости сокращения типичной трудовой недели до 35 ч и установления отпуска не менее 30 дней в год и соответствует присвоению II группы инвалидности.

Это допущение увеличивает надёжность положительных результатов, полученных при использовании данной модели, поскольку пациенты, вернувшиеся к труду и восстановившие свой вклад в ВВП, всё же получают социальные выплаты (непрямые затраты у пациентов, достигших ACR70, таким образом, сохраняются, хотя и становятся существенно меньше ввиду отсутствия потерь ВВП). Оно также является консервативным допущением (т.к. в клинической практике у большинства пациентов, достигших ACR70, удается добиться полной регрессии симптомов и избежать стойких изменений [1]).

- Пациенты имеют ИМТ, присущий пациентам с тяжёлым, резистентным к лечению РА, при этом средняя масса тела пациента составляет 60 кг [12, 30].
- Пациенты, достигшие определённого клинического ответа, не демонстрируют дальнейшего улучшения показателей с течением времени.

Лечение проводится в режиме комбинированной терапии с метотрексатом.

- Пациенты, не достигшие ответа, равного хотя бы ACR20, до 48-й недели лечения, считаются резистентными к текущему терапевтическому режиму и автоматически переходят в состояние «отмена лечения».
- Показатели трудоспособности пациентов, отменивших препарат, возвращаются к исходному значению.

При оценке фармакоэкономических свойств данных препаратов в условиях монотерапии предполагалось, что различия популяционных характеристик пациентов в исследованиях *S.Gabay*, 2013 [6] и *M.Dougados*, 2013 [4] в отношении характера реакции на МТ не оказывают существенного влияния на показатели эффективности и безопасности назначаемых ГИБП.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена с помощью конечной точки, представляющей собой число пациентов, у которых удалось добиться клинического исхода, соответствующего ответу ACR70, поскольку данный показатель отражает число пациентов, достигших ремиссии [1], и, следовательно, добившихся практически полного восстановления трудовых и социальных функций.

Наилучшим в стратегии лечения РА считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Поскольку анализ проводился с точки зрения как интересов системы здравоохранения РФ, так и общественного интереса в целом, то расчёт показателя CER учитывал непрямые затраты и осуществлялся по следующей формуле [50]:

$$CER = (DC+IC) \div Ef,$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
 DC — прямые медицинские затраты;
 IC — непрямые медицинские затраты;
 Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis / BIA). Анализ «влияния на бюджет» позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения. Расчёт проводится по следующей формуле [43].

$$BIA = Cost_1 - Cost_2,$$

где: BIA — результат анализа ««влияния на бюджет»», руб.;

$Cost_1$ — суммарный экономический эффект первого метода лечения, руб.;

$Cost_2$ — суммарный экономический эффект второго метода лечения, руб.

Результат анализа ««влияния на бюджет»» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат анализа ««влияния на бюджет»» равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению затрат бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

Анализ «влияния на бюджет» был проведён с учётом полного бюджетного бремени устойчивого к лечению РА. Анализ включал стоимость стойкой нетрудоспособности, рассчитанную в пределах временного горизонта Марковской модели.

Расчёт проводился на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости РА [31, 43]. В рамках анализа была осуществлена сравнительная оценка влияния препарата тоцилизумаб на бюджетное бремя при лечении РА.

Анализ чувствительности (SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте цены на препарат тоцилизумаб. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт показателя CER.

Также был проведён дополнительный анализ чувствительности, направленный на проверку устойчивости модели к изменениям показателей эффективности и безопасности, использованный при моделировании популяции пациентов, получающих комбинированную терапию (ГИБП + метотрексат). Для этого моделирование было повторно выполнено в условиях действия допущения, что показатели эффективности и безопасности тоцилизумаба и адалимумаба равны. Поскольку в данном случае имеется допущение о равенстве эффективности и безопасности, при проведении данных мероприятий был выполнен анализ минимизации затрат (CMA).

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA) — это частный случай анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) [32, 50]

В рамках данного метода происходит сравнение 2 и более медицинских вмешательств, обладающих одинаковой эффективностью и безопасностью.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [32]:

В данном исследовании CMA применялся в рамках одного из дополнительных вариантов анализа чувствительности

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где: CMA — показатель разницы затрат;

DC_1 — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;

DC_2 — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, НЯ и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 3,5%. Такой коэффициент дисконтирования является типичным при проведении фармакоэкономических исследований [51].

Непрямые, немедицинские затраты (социальные выплаты и прочее), которые напрямую связаны с эффективностью противоревматической терапии учитываются, и включают социальные выплаты [42, 49], а также влияние утраты трудоспособности на ВВП [47].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2015 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности и безопасности

В отношении частоты НЯ, имеющиеся на настоящий момент данные не позволяют говорить о том, что между препаратами сравнения имеется статистически значимая разница в частоте возникновения НЯ [2, 4, 14, 19, 22, 27, 28].

Для оценки параметров клинической эффективности, на основании проанализированных клинических исследований была составлена обобщённая таблица вероятности достижения клинического ответа по ACR. Итоговая вероятность достижения клинического ответа по ACR рассчитывалась путём вычисления среднего арифметического вероятностей достижения каждого из вариантов ответа по ACR за 24 нед из соответствующих исследований (отдельно для ACR20, ACR50, ACR70). При этом использовались данные за период в 24 нед. Данный расчёт проводился отдельно для популяции пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапия с использованием МТ и ГИБП, и для популяции пациентов, требующих назначения монотерапии с использованием ГИБП.

Данные о вероятности достижения ACR20, ACR50 и ACR70 для каждого из препаратов в популяции пациентов, которым показана комбинированная терапия, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что при оценке данных исследования ACT-RAY (Dougados et al [4]) использовались только данные группы пациентов, получавших тоцилизумаб дополнительно к базовой противопалативной терапии.

Данные о вероятности достижения ACR20, ACR50 и ACR70 для каждого из препаратов в популяции пациентов, которым показана монотерапия ГИБП, представлены в табл. 2.

Стоимость препаратов сравнения

На основании проведённого моделирования, данных ПЖНВП [33] был произведён расчёт стоимости терапии для всех препаратов сравнения.

Затраты на препараты сравнения, а также на вспомогательную терапию, диагностику и контроль лечения в соответствии с существующими стандартами и характерной для РФ клинической практикой [38, 40, 45] (в пересчёте на одну неделю лечения одного пациента) для пациентов, получающих комбинированную терапию, представлены в табл. 3, для пациентов, получающих монотерапию, представлены в табл. 4

Таблица 1

Вероятность достижения клинических ответов по ACR (комбинированная терапия)

Вероятность достижения данного исхода	Адалимумаб	Тоцилизумаб
ACR20	0,626	0,626
ACR50	0,406	0,406
ACR70	0,194	0,200
Источники данных	Keystone 2004 [7] Weinblatt 2003 [27] van Vollenhoven 2011 [24] Weinblatt 2013 [28] van Vollenhoven 2012 [25]	Shetty 2014 [8] Smolen 2008 [19] Dougados 2013 (ACT-RAY, использовались данные комбинированной терапии) [4]

Таблица 2

Вероятность достижения клинических ответов по ACR (монотерапия)

Вероятность достижения данного исхода	Адалимумаб	Тоцилизумаб
ACR20	0,475	0,675
ACR50	0,25	0,45
ACR70	0,15	0,295
Источники данных	C.Gabay 2013 [6], van de L.Putte 2004 [21]	C.Gabay 2013 [6], M.Dougados 2013 [4]

Таблица 3

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения, вспомогательную терапию и контроль лечения на одного пациента (комбинированная терапия)

Препарат	Цена препарата, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Количество мг в мес.	Стоимость терапии в нед*, руб.	Стоимость терапии в мес., руб.
Тоцилизумаб	50 709,48	126,77	480	15 212,84	60 851,36
Адалимумаб	68 000,00	850,00	80	17 000,00	68 000,00
Метотрексат	383,25	0,766	80	15,33	61,28
Вспомогательная терапия по стандарту				3 917,84	15 671,36

Примечание: *в пересчёте на один цикл Марковской модели, т.е. на одну неделю.

Таблица 4

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения, вспомогательную терапию и контроль лечения на одного пациента (монотерапия)

Препарат	Цена препарата, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Количество мг в мес.	Стоимость терапии в нед*, руб.	Стоимость терапии в мес., руб.
Тоцилизумаб	50 709,48	126,77	480	15 212,84	60 851,36
Адалимумаб	68 000,00	850,00	80	17 000,00	68 000,00
Вспомогательная терапия по стандарту				3 917,84	15 671,36

Примечание: *в пересчёте на один цикл Марковской модели, т.е. на одну неделю.

Анализ затрат

По результатам моделирования, была рассчитана общая сумма прямых затрат на лечение препаратами сравнения за весь моделируемый период времени (до достижения временного горизонта модели) с учётом коррекции НЯ, затрат на препараты сравнения, вспомогательную терапию, диагностику и контроль лечения. Также был произведён расчёт непрямых немедицинских затрат, включая потери ВВП от утраты трудоспособности и компенсационные выплаты, на основании имеющихся данных [1]. Считалось, что устойчивое достижение клинического ответа, равного ACR70, позволяло пациентам вернуться к трудовой деятельности.

Результаты расчёта прямых медицинских и непрямых затрат приведены в табл. 5 (за 1 год на одно-

го пациента, комбинированная терапия) и табл. 6 (за 1 год на одного пациента, монотерапия).

При оценке прямых затрат учитывался объём и частота предоставления дополнительных медицинских услуг в рамках действующего Стандарта; контроль течения заболевания; стоимость введения препаратов сравнения и вспомогательная фармако-терапия в рамках Стандарта. В ходе анализа непрямых затрат обращает на себя внимание тот факт, что применение тоцилизумаба сопряжено с наименьшим объёмом непрямых немедицинских затрат. Это связано с тем, что в группе данного препарата наибольшее число пациентов достигли улучшения, позволяющего вернуться к трудовой деятельности, в результате, это приводит к значительному снижению потерь ВВП.

Таблица 5

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента, за 1 год, комбинированная терапия)

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента в год), руб.		Тоцилизумаб	Адалимуаб
Прямые затраты, руб.	Стоимость основной фармакотерапии	646 809,9	717 572,0
	Стоимость вспомогательной фармакотерапии, затраты на диагностику и контроль лечения (на основании Стандарта)	155 886,9	155 790,4
	Коррекция НЯ	860,4	884,7
Непрямые затраты, руб.		622 693,1	624 311,0
Затраты суммарно, руб.		1 426 250,3	1 498 558,1

Таблица 6

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента, за 1 год, монотерапия)

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента в год), руб.		Тоцилизумаб	Адалимуаб
Прямые затраты, руб.	Стоимость основной фармакотерапии	651 866,90	693 997,50
	Стоимость вспомогательной фармакотерапии, затраты на диагностику и контроль лечения (на основании Стандарта)	157 907,70	148 960,7р.
	Коррекция НЯ	871,60	845,9р.
Непрямые затраты, руб.		601 835,9	627 287,4р.
Затраты суммарно, руб.		1 412 482,10	1 471 091,50р.

Таблица 7

Обобщённые прямые затраты в неделю (1 цикл модели) в рамках базовой терапии по стандарту с учётом кратности и средней частоты предоставления (руб.)

Дополнительные консультации медицинских специалистов	159,26
Лабораторные методы исследования	10 245,36
Инструментальные методы исследования	1 968,01
Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением (включая введение препаратов)	1 041,11
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	638,52
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	2 193,92

Таблица 8

Обобщённые непрямые затраты в неделю (1 цикл модели) в зависимости от статуса пациента (руб.) с учётом влияния на ВВП и социальных выплат

Пациенты, не достигшие ACR70	13 645
Пациенты, достигшие ACR70 (восстановившие трудоспособность)	1 635,61

Анализ эффективности затрат

На основании данной модели был произведён анализ эффективности затрат, результаты которого для пациентов получающих комбинированную терапию представлены в табл. 9 и на рис. 3., для пациентов получающих монотерапию в табл. 10 и на рис. 4.

Согласно полученным результатам, тоцилизумаб превосходит адалимумаб по показателю CER. Как видно из табл. 9 и 10, тоцилизумаб демонстрирует наименьший показатель эффективности затрат, а также требует наименьшего количества ресурсов системы здравоохранения для достижения единицы эффективности.

Таблица 9

Анализ эффективности затрат (комбинированная терапия, за 1 год)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Затраты за 1 год, руб.	1 426 250 327	1 498 558 052
Эффективность (число пациентов с ответом по ACR соответствующим ACR70) на момент остановки модели	50	49
CER, руб.	28 525 007	30 898 104

Таблица 10

Анализ эффективности затрат (монотерапия, за 1 год)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Затраты за 1 год	1 412 482 114	1 471 091 547
Эффективность (кол-во пациентов с ответом по ACR соответствующим ACR70) на момент остановки модели	65,5	47,5
CER, руб.	21 564 612	30 970 348



Рис. 3. Анализ эффективности затрат (комбинированная терапия)

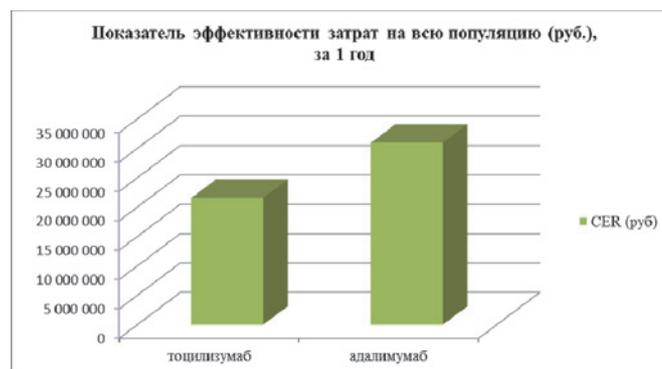


Рис. 4. Анализ эффективности затрат (монотерапия)

Таблица 11

Анализ «влияния на бюджет» (комбинированная терапия)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Расходы на одного пациента в месяц, руб.	123 164	129 409
Расходы за два года (с учётом дисконтирования), руб.	701 715 161	737 290 561
Экономия бюджетных средств при использовании тоцилизумаба, руб.	-35 575 400,3 (-4,83%)	
Экономия бюджетных средств в пересчете на 1 год, руб.	- 17 787 700,15	

Таблица 12

Анализ «влияния на бюджет» (монотерапия)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Расходы на одного пациента в месяц, руб.	121 976	127 037
Расходы за два года (с учётом дисконтирования), руб.	694 941 200	723 777 041
Экономия бюджетных средств при использовании тоцилизумаба, руб.	-28 835 840,7 (-3,98%)	
Экономия бюджетных средств в пересчете на 1 год, руб.	- 14 417 920,35	

Более того, тоцилизумаб сопряжён с прямой экономией средств системы здравоохранения относительно адалимумаба.

Анализ «влияния на бюджет»

В рамках анализа ВИА была осуществлена оценка полного бюджетного бремени лечения РА на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости (246 пациентов). При этом как для пациентов, получающих комбинированную терапию, так и для пациентов получающих монотерапию, было проанализировано два сценария, а именно: лечение с использованием препарата тоцилизумаб и лечение с использованием адалимумаба.

Результаты этого анализа и показатели бюджетного бремени представлены в табл. 11 и 12.

Проведённый анализ «влияния на бюджет» позволяет утверждать, что использование тоцилизумаба сопряжено с меньшим бюджетным бременем и приводит к существенной экономии бюджетных средств, при этом наиболее выраженная экономия наблюдалась при моделировании комбинированной терапии с добавлением метотрексата.

Анализ чувствительности

Для проверки устойчивости результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена тоцилизумаба поднималась на 1% с последующим перерасчётом показателей СЕА. Анализ чувствительности прекращался после утраты превосходства тоцилизумаба либо после достижения значения увеличения цены в 25%.

Анализ чувствительности выполнялся независимо для пациентов, получающих комбинированную терапию и пациентов, которым показана монотерапия. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат вплоть до 20% в рамках СЕА для сценария комбинированной терапии, и более чем 25% для монотерапевтического сценария. Это является хорошим показателем для дорогостоящих препаратов, и позволяет говорить о сохранении результатов моделирования при изменениях рыночной конъюнктуры.

Дополнительный анализ чувствительности

Для расширенной проверки устойчивости полученных результатов было принято решение выполнить дополнительный анализ чувствительности в отношении пациентов, получающих комбинированную терапию.

Было решено провести оценку фармакоэкономических показателей в данной группе при допущении, что разница показателей эффективности и безопасности между тоцилизумабом и адалимумабом отсутствует.

В данном сценарии вместо ранее описанных анализов выполнялся анализ минимизации затрат (СМА), так как в рамках вышеописанного допущения показатели эффективности и безопасности между препаратами равны.

Результаты представлены в табл. 12, 13.

Как видно из вышеприведённых таблиц, результаты дополнительного анализа чувствительности для пациентов, получающих комбинированную терапию, указывают на то, что превосходство тоцилизумаба сохраняется даже при условии допущения, что разница эффективности и безопасности препаратов полностью отсутствует.

Выводы

Результаты проведённого фармакоэкономического анализа применения различных ГИБП в качестве препаратов 1-й линии для лечения РА, не восприимчивого к терапии метотрексатом или метотрексатом в сочетании с другим БПВП показывает, что:

- в рамках анализа «влияния на бюджет» тоцилизумаб сопряжён со снижением бюджетного бремени относительно препарата адалимумаб при расчёте на 100 тыс населения с учётом распространённости РА (246 пациентов). При этом экономия бюджетных средств достигает 4,83% для комбинированной терапии и 3,98% для монотерапии, что является существенным для терапии такой дорогостоящей и социально значимой патологии, как РА. В номинальном выражении с учётом дисконтирования использование тоцилизумаба позволяет сохранить

Таблица 12

Анализ минимизации затрат (комбинированная терапия, при допущении равенства эффективности и безопасности)

Суммарные прямые медицинские затраты на лечение тоцилизумабом, в год (млн руб.)	805 764 833,1
Суммарные прямые медицинские затраты на лечение адалимумабом, в год (млн руб.)	877 069 326,1
Показатель СМА (отрицательный показатель — экономия), руб.	-71 304 493,0

Таблица 13

Анализ минимизации затрат (монотерапия, при допущении равенства эффективности и безопасности)

Суммарные прямые медицинские затраты на лечение тоцилизумабом, в год (млн руб.)	812 873 299,3
Суммарные прямые медицинские затраты на лечение адалимумабом, в год (млн руб.)	885 102 135,9
Показатель СМА (отрицательный показатель — экономия), руб.	-72 228 836,6

35 575 400 руб. в рамках комбинированной терапии и 28 835 840 руб. в рамках монотерапии (в пределах горизонта моделируемого сценария, равного 2 годам, что соответствует экономии 17 787 700 руб. в год для комбинированной терапии и 14 417 920 руб. для монотерапии в год);

- тоцилизумаб является более привлекательным, чем адалимумаб с позиции эффективности затрат, демонстрируя превосходство по показателю CER;
- тоцилизумаб, в рамках анализа CER, сопряжён не только с наименьшим показателем эффективности затрат, выраженным как количество пациентов, достигших результата равного ACR70, но и с уменьшением затрат в абсолютном выражении, что указывает на высокую фармакоэкономическую целесообразность его применения. Данные выводы являются актуальными как для пациентов, получающих комбинированную терапию, так и для пациентов, получающих монотерапию;
- применение препарата тоцилизумаб сопряжено с наименьшим объёмом не прямых затрат. Это связано с тем, что в группе данного препарата наибольшее число пациентов достигли улучшения, позволяющего вернуться к трудовой деятельности, что приводит к значительному снижению потерь ВВП;
- результаты исследования устойчивы в рамках базового анализа чувствительности, выполненного путём увеличения цены на тоцилизумаб;
- дополнительный анализ чувствительности, проведённый путём введения в модель допущения о равенстве эффективности и безопасности сравниваемых препаратов, с после-

дующим выполнением анализа минимизации затрат показал сохранение превосходства тоцилизумаба как в рамках комбинированной терапии, так и в рамках монотерапии, даже при условии действия вышеописанного допущения.

Перечисленные результаты указывают на целесообразность применения тоцилизумаба при терапии, устойчивых к лечению форм РА в РФ, бюджетную целесообразность его приоритизации в контексте соответствующих каналов закупок.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- настоящее исследование основано на результатах зарубежных и международных РКИ, лечение в ходе которых могло отличаться от терапевтической практики, характерной для РФ;
- для обеспечения максимальной сопоставимости данных РКИ использовались результаты для временного горизонта в 24 нед, так как не все исследования содержат данные для более продолжительных сроков наблюдения.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ЗАО «Рош-Москва», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

Литература

1. *Alivernini S., Laria A., Gremese E., Zoli A., Ferraccioli G.* ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11 (6): R163. doi:10.1186/ar2848.
2. *Bansback N., Brennan A., Ghatnekar O.* Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64 (7): 995—1002. doi:10.1136/ard.2004.027565.
3. *Buch M.H., Conaghan P.G., Quinn M.A., Bingham S.J., Veale D., Emery P.* True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin alpha? *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1344—1346. doi: 10.1136/ard.2003.014878.
4. *Dougados M., Kissel K., Sheeran T. et al.* Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (1): 43—50.
5. *Emery P. et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1516—1523.
6. *Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al.* Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013; 381 (9877): 1541—50.
7. *Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (5): 1400—11.
8. *Shetty A., Hanson R., Korsten P., Shawagfeh M., Arami S., Volkov S. et al.* Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 349—64.
9. *Blanco R., Brzosko M., et al.* Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (3): 609—21.
10. *MacKinnon G.E. (ed).* Understanding Health Outcomes and Pharmacoeconomics. Burlington MA: Jones & Bartlett Learning, 2013; 183—185.
11. *Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 130 (6): 478—86.
12. *Munro R., Capell H.* Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 326—29.

13. NICE technology appraisal guidance TA375: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
14. Ramiro S., Landewé R., van der Heijde D., Harrison D., Collier D., Michaud K. Discontinuation rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis: are TNF inhibitors different from non-TNF inhibitors? RMD Open. 2015; 1 (1): e000155. doi:10.1136/rmdopen-2015-000155.
15. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M., et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 59: 762—84.
16. Schulman E., Andersen K., Zhang M., Goodman S.M., Lin D., Boire G., Haraoui B., Hitchon C., Jamal S., Keystone E.C., Pope J.E., Tin D., Thorne C., Bykerk V. High Body Mass Index Negatively Impacts Time to Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Multicenter Early Arthritis Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: Suppl 10.
17. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. 2008. The MIT Press.
18. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 631—7.
19. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008; 371 (9617): 987—97.
20. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 492—509.
21. van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M., et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis. 2004; 63 (5): 508—16.
22. van der Heijde D., Klareskog L., Boers M., et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1582—7.
23. Van Vilsteren M., Boot C.R., Knol D.L., et al. Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015; 16: 107. doi:10.1186/s12891-015-0562-x.
24. van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E., Wax S., Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2011; 63 (7): 1782—92.
25. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Garcáa Meijide J.A., Wagner S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367 (6): 508—19.
26. Villeneuve E., Haraoui B. To switch or to change class—the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6: 301—305. doi: 10.1038/nrrheum.2010.45.
27. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003; 48 (1): 35—45.
28. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum. 2013; 65 (1): 28—38.
29. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
30. Ашихмин Я.И. Вопрос к авторам статьи: Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др. «Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 238.
31. Балабанова Р.М., Эрдеc III.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012—2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120—124. DOI:10.14412/1995-4484-2015-120-124. <http://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2064/1295>.
32. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М. 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
33. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
34. Заболеваемость всего населения России в 2012 году. Москва 2013.
35. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
36. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. Леч врач. 2007; 2: 40—6.
37. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. // Научно-практическая ревматология. 2010; 4: прил.2: 27—31.
38. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 290—331.
39. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (6): 609—22.
40. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 477—94.
41. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
42. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. N 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»
43. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010; 752.
44. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» [Электронный ресурс]. <http://www.hse.ru/rf/ms/reg>.
45. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости. Утверждён приказом МЗ РФ №1132н от 1 февраля 2013 г.
46. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
47. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#\(дата обращения: 02.04.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#(дата обращения: 02.04.2016))
48. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#\(дата обращения: 10.04.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#(дата обращения: 10.04.2016)). Численность и состав населения в 2015 г.
49. Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
50. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты —эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3—8.
51. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Сертик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2009; 4: 10—13.

#Моя Жизнь с Актемпрой

Для биологической монотерапии
при непереносимости метотрексата¹⁻³



Краткая информация по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®
АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09; ЛП-003186. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл; раствор для подкожного введения, 162 мг/1 шприц-тюбик. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (концентрат для приготовления раствора для инфузий). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом (концентрат для приготовления раствора для инфузий). **Способ применения и дозы:** концентрат для приготовления раствора для инфузий – внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Раствор для подкожного введения – подкожно в дозе 162 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие:** Очень часто ($\geq 1/10$) – инфекции верхних дыхательных путей. Раствор для подкожного введения – гиперхолестеринемия. Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) – инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, флегмона, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение артериального давления, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит. Раствор для подкожного введения – пневмония, повышение общего билирубина, реакции в месте введения (эритема, боль). Концентрат для приготовления раствора для инфузий – гиперхолестеринемия. Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) – diverticulitis, стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. Концентрат для приготовления раствора для инфузий – повышение общего билирубина. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра®; 2. Насонов Е.Л и др. Научно-практическая ревматология 2014; 52 (5): 477-494; 3. Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:492-509.

* Только для внутривенной формы

ВХОДИТ В ОНЛП^{*}
с 2016 года

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

АКТЕМРА®
тоцилизумаб

Обзор результатов фармакоэкономических исследований применения антиагрегантных препаратов в терапии пациентов с острым коронарным синдромом

Зырянов С.К., Думченко Е.В.

Кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва

Резюме. Задача настоящего обзора публикаций состоит в систематизации и обобщении имеющихся данных за период 2013—2016 гг. по фармакоэкономической оценке применения современных антиагрегантных препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом. *Методы.* Произведён поиск в системе PubMed и РНИЦ по ключевым словам «pharmacoeconomics and ticagrelor», «cost-effectiveness and ticagrelor», «budget impact analysis and ticagrelor», «анализ и тикагрелор», «фармакоэкономика и тикагрелор». В ходе обзора рассмотрены подходы в моделировании, определении основных затрат и критериев эффективности. *Результаты.* На основании проведённого нами анализа опубликованных с 2013 по 2016 гг. литературных источников, можно сделать вывод о том, что применение тикагрелора вместо клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является доминантной технологией как в мировой, так и российской практике. Предметом сравнения чаще всего (81%) выступал дженерический клопидогрел и вся когорта пациентов с ОКС, без деления на тактики лечения (81%). В структуре опубликованных фармакоэкономических исследований преобладает (95%) ретроспективная временная направленность исследований, с длительным временным горизонтом (более 1 года — 88% зарубежных исследований). При проведении исследований используется моделирование по Маркову в 71% случаев и анализ «затраты — эффективность», 52% исследователей, все они зарубежные, дополнительно провели анализ «затраты — полезность». В анализе затрат 62% авторов учитывают только прямые медицинские затраты, 19% учитывают прямые медицинские и косвенные затраты. Главной особенностью российских исследований является включение в анализ именно косвенных затрат, что зарубежные исследователи делают гораздо реже (только 17% исследователей). *Вывод.* Проведённый анализ фармакоэкономических исследований тикагрелора позволяет рекомендовать его как затратно-эффективный метод лечения пациентов с ОКС вне зависимости от тактики лечения.

Ключевые слова: фармакоэкономика, обзор публикаций, тикагрелор, клопидогрел, острый коронарный синдром

Review the results of pharmacoeconomic trials of antiplatelet drugs in the treatment of patients with acute coronary syndrome

Zyryanov S.K., Dumchenko E.V.

Department of general and clinical pharmacology of the Russian Peoples' Friendship University, Russian Federation, Moscow

Abstract. The purpose of this literature review is to systematize and synthesis of the available data for the period 2013-2016 years of pharmacoeconomics evaluation on the application of modern antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome (ACS). *Methods.* We conducted search in PubMed system and RNITS keywords «pharmacoeconomis and ticagrelor», «cost-effectiveness and ticagrelor», «budget impact analysis and ticagrelor», «analysis and ticagrelor», «pharmacoeconomics and ticagrelor». The review considered approaches to modelling, identifying the main cost and performance criteria. *Results.* Based on our analysis of published from 2013 to 2016 years literature, it can be concluded that use of ticagrelor instead of clopidogrel in patients with ACS is the dominant technology in the world and Russian practice. The subject of the comparison is most often (81%) spoke of generic clopidogrel and the entire cohort of patients with ACS, without division into tactics of treatment (81%). In the structure of the published studies pharmacoeconomic prevails (95%) temporary retrospective focus of research with a long time horizon (more than 1 year — 88% of foreign studies). In conducting research using Markov modelling in 71% of cases and the analysis of «cost-effectiveness», 52% of researchers, all of them foreign, further analysed the «cost-utility». The cost analysis of 62% of the authors consider only direct medical costs account for 19% of direct medical

costs and indirect costs. The main feature is the inclusion of Russian studies in the analysis of indirect costs is that foreign researchers are doing much less (only 17% of researchers). *Conclusion.* The analysis of pharmacoeconomic studies of ticagrelor can be recommended as a cost-effective method for the treatment of ACS patients, regardless of treatment strategy.

Keywords: pharmacoeconomics, review, ticagrelor, clopidogrel, acute coronary syndrome

Автор, ответственный за переписку:

Думченко Екатерина Владимировна — аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва; e-mail: katrin010985@gmail.com

Введение

Современная тактика лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) предполагает использование высокотехнологичных медицинских манипуляций, таких как чрескожное коронарное стентирование (ЧКВ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в ряде случаев, из-за клинических соображений или недоступности высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациенты получают только медикаментозную терапию. Проведение ЧКВ признано предпочтительной тактикой в лечении пациентов с ОКС, несмотря на высокую стоимость данной процедуры, так как она позволяет снизить риск повторных сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

Антиагрегантные препараты (ААП) применяются для предотвращения тромбообразования в зоне повреждения атеросклеротической бляшки в коронарном сосуде, в случае медикаментозной тактики лечения или тромбоза стента, в случае инвазивной процедуры. ААП можно разделить на следующие классы: блокаторы ЦОГ и тромбаксан А2 связанного тромбообразования (аспирин), блокаторы P2Y₁₂ рецепторов к АДФ тиенопиридинового ряда (клопидогрел и прасутрел) и не тиенопиридинового ряда (тикагрелор). Для предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий используется двойная дезагрегантная терапия (ДАТ), представленная комбинацией двух ААП с разным механизмом действия, это совместный приём ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ рецепторов. Современные рекомендации предписывают назначение ДАТ пациентам с ОКС не менее чем на 12 месяцев, при отсутствии противопоказаний, не зависимо от тактики лечения и типа стента.

Появление новых ААП (прасутрел, тикагрелор) предоставляет лучшие возможности в снижении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОКС, при этом, они значительно повышают стоимость лечения. Поэтому важно оценить величину дополнительных расходов на применение новых ААП, которые в конечном итоге позволяют сделать схему терапии пациентов с ОКС экономически эффективной и сократить последующие расходы здравоохранения.

В фармакоэкономическом анализе расчёты ведутся с помощью базисных и дополнительных методов исследования. К базисным методам относятся ана-

лиз «затраты—эффективность», «минимизации затрат», «затраты—полезность», «затраты—выгода». При анализе методом «затраты—эффективность» (CEA — cost-effectiveness analysis) проводят сравнительную оценку соотношения затрат на два или более медицинских метода терапии и эффекта (результата) для этих методов, в случае, если их эффективность заведомо различна. Анализ «затраты—полезность» (CUA — cost-utility analysis) является частным случаем анализа «затраты—эффективность» и отличается от него тем, что результаты оцениваются не в денежном или каком бы то ни было другом эквиваленте, а в единицах «полезности», полученной потребителем медицинской помощи. В качестве критерия полезности часто используют коэффициент QALY — «сохранённые годы жизни с поправкой на качество жизни».

Анализ эффективности затрат (CEA) позволяет оценить использование государственных расходов на здравоохранение. В нашем случае, он включает в себя сравнение применения тикагрелора в комбинации с АСК с существующей, признанной стандартом в лечении ОКС комбинацией клопидогреля с АСК. Эффективность чаще всего измеряется в годах жизни (LY), а полезность в годах жизни с поправкой на качество (QALY), рассчитанных с учётом существующих опросников о качестве жизни после перенесённого события (вмешательства).

Основным дополнительным методом анализа является анализ общей стоимости болезни (COI — cost of illness), который включает подсчёт затрат, связанных с заболеванием на различных стадиях его течения или на всей протяжённости. Этот метод анализа чаще всего дополняет CEA или CUA [27, 28].

Полнота анализа затрат влияет на достоверность выводов о фармакоэкономической эффективности новых методов лечения, поэтому крайне важно включать в исследование не только прямые, но и косвенные затраты.

Прямые затраты включают затраты, понесённые системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. К прямым медицинским затратам можно отнести затраты на лекарственные средства, в том числе связанные с лекарственным обеспечением в стационаре и льготным отпуском лекарств, расходные материалы, диагностические материалы, имплантируемые в организм человека

приборы и приспособления, амортизацию медицинского оборудования, стоимость койко-дня в стационаре и т.п.

К косвенным (непрямым) затратам можно отнести расходы, связанные с временной или постоянной утратой, снижением трудоспособности, производительности труда, наступлением смерти работоспособного человека вследствие его болезни или болезни близкого человека.

Важно отметить, что существуют также неосознаваемые (неизмеримые, нематериальные) затраты, к ним можно отнести затраты, которые практически невозможно выразить в денежном эквиваленте. Это — боль, страдания, снижение социальной активности пациента, а также его родных и близких людей. В настоящее время существуют только косвенные методы оценки неосознаваемых затрат, например, их можно выразить в единицах качества жизни и QALY [27].

Таким образом, проведение фармакоэкономического анализа терапии новыми ААП позволяет дать оценку финансовой выгоды и помочь в вопросах организации и рационализации работы системы здравоохранения.

Задача настоящего обзора публикаций состоит в систематизации и обобщении имеющихся данных за период 2013—2016 гг. по фармакоэкономической оценке применения современных ААП у пациентов с ОКС.

Для этого нами был произведён поиск в системе PubMed и РНИЦ по ключевым словам «pharmacoeconomics and ticagrelor», «cost-effectiveness and ticagrelor», «budget impact analysis and ticagrelor», «анализ и тикагрелор», «фармакоэкономика и тикагрелор». В ходе обзора рассмотрены подходы в моделировании, определении основных затрат и критериев эффективности.

Общая характеристика исследований, вошедших в обзор

Всего было проанализировано 21 фармакоэкономическое исследование за период 2013—2016 гг., из них 17 зарубежных и 4 российских [7—32]. Данные по всем исследованиям, вошедшим в обзор, представлены в табл. 1.

Сравнение схем терапии тикагрелором в комбинации с АСК в 81% случаев происходило с дженерическим клопидогрелем (17 из 21 исследования), что отражает не только российскую, но и мировую действительность. С оригинальным клопидогрелем провели сравнение исследователи России, Германии и Тайланда. Канадские исследователи предприняли попытку сравнения всех трёх ААП (клопидогрела, тикагрелора, прасугреля) у пациентов с ОКС ЧКВ (рис. 1).

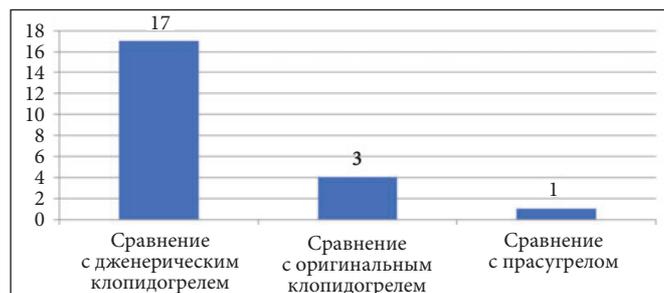


Рис. 1. Число исследований по препаратам сравнения за период 2013—2016 гг.

Направленность 20 из 21 исследования была ретроспективной и основана на данных о клинической эффективности и безопасности тикагрелора перед клопидогрелем, полученных из исследования PLATO (рис. 2). Одно российское исследование является проспективным, оно посвящено применению тикагрелора у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST в реальной клинической практике. Дизайн исследования предусматривает сопоставление двух схем терапии тикагрелором или клопидогрелем, основываясь только на стоимости ААП, а в качестве критерия эффективности выбран показатель функциональной активности тромбоцитов на 7-е сутки терапии [30].

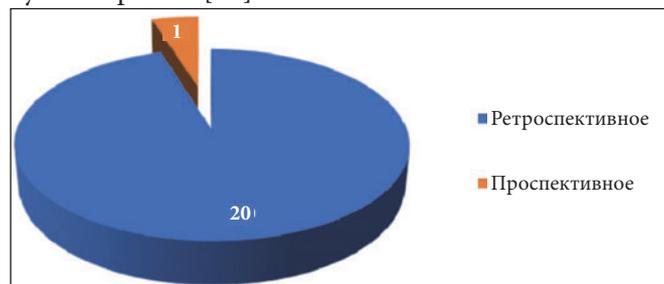


Рис. 2. Направленность исследований

Главной особенностью исследования PLATO, данные которого легли в основу показателей эффективности тикагрелора, являлось включение пациентов с различной тактикой ведения (ОКС с подъёмом ST ЧКВ, ОКС без подъёма ST ЧКВ, ОКС без подъёма ST на медикаментозной тактике, ОКС АКШ). Это позволило провести фармакоэкономический анализ применения тикагрелора в комбинации с АСК у разных групп пациентов.

В нашем обзоре анализ эффективности затрат применения тикагрелора в 81% случаев проводился без деления на тактики лечения пациентов с ОКС. Экономическую эффективность тикагрелора перед клопидогрелем в зависимости от стратегии лечения изучили 19% исследователей (4 из 21 исследования), из них 2 (Канада, Россия) касаются использования тикагрелора при ОКС ЧКВ, ещё 2 (Швеция, Россия) — при консервативной тактике лечения (рис. 3).

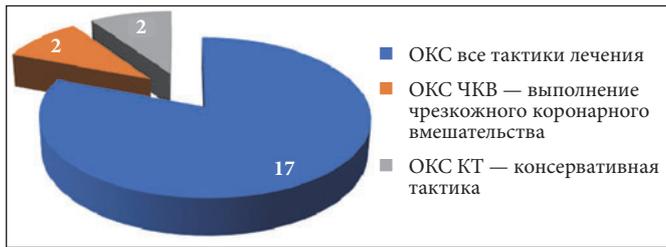


Рис. 3. Распределение числа исследований экономической эффективности тикагрелора перед клопидогрелем по тактикам лечения пациентов с ОКС

Моделирование в исследованиях

Для оценки эффективности различных альтернативных методов лечения, в фармакоэкономическом анализе применяется построение временной модели исходов у пациентов. Используемый для анализа временной горизонт должен быть достаточно продолжительным, чтобы включать ожидаемые затраты и исходы для всех сопоставляемых медицинских вмешательств. Его длительность зависит от естественного хода течения заболевания, последовательности медицинских вмешательств, возникновении изменений в состоянии здоровья и затрат, вызванных сопоставляемыми медицинскими вмешательствами [3].

Авторы исследований, включённых в обзор, в 71% случаев (15 из 21 исследования) использовали двухкомпонентную модель для изучения эффективности затрат. Все эти исследования являлись зарубежными. Первая часть содержит данные о вероятности развития событий у пациентов, после перенесённого ОКС

в течение 1 года жизни, а вторая часть представлена моделью долгосрочных прогнозов.

Для моделирования краткосрочной экономической эффективности тикагрелора, исследователи исходили из «дерева решений», построенного на основании результатов прямого сравнительного исследования эффективности и безопасности тикагрелора в комбинации с АСК и клопидогрела в комбинации с АСК (РКИ PLATO [6]). Согласно моделированию по Маркову, «дерево решений» предполагает развитие в конце первого года лечения одного из шести взаимоисключающих состояний: без очередного события, нефатальный инфаркт миокарда, постинфарктное состояние, нефатальный инсульт, постинсультное состояние, либо смерть. Нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, рассматривались как переходные состояния, которые в долгосрочной перспективе могли привести к смерти (рис. 4).

Что касается временного горизонта, то краткосрочные результаты могут недооценивать фактические затраты и выгоды альтернативных методов лечения и, следовательно, могут привести к неправильным решениям. Поэтому 88% (15 из 17 исследований) зарубежных исследований имели длительный временной горизонт, который позволял оценить влияние на эффективность затрат применения тикагрелора, в качестве альтернативы клопидогрелу. В исследованиях российских авторов временной горизонт выбран в 1 год, только одно исследование ограничивается внутриспитальным назначением тикагрелора [30].

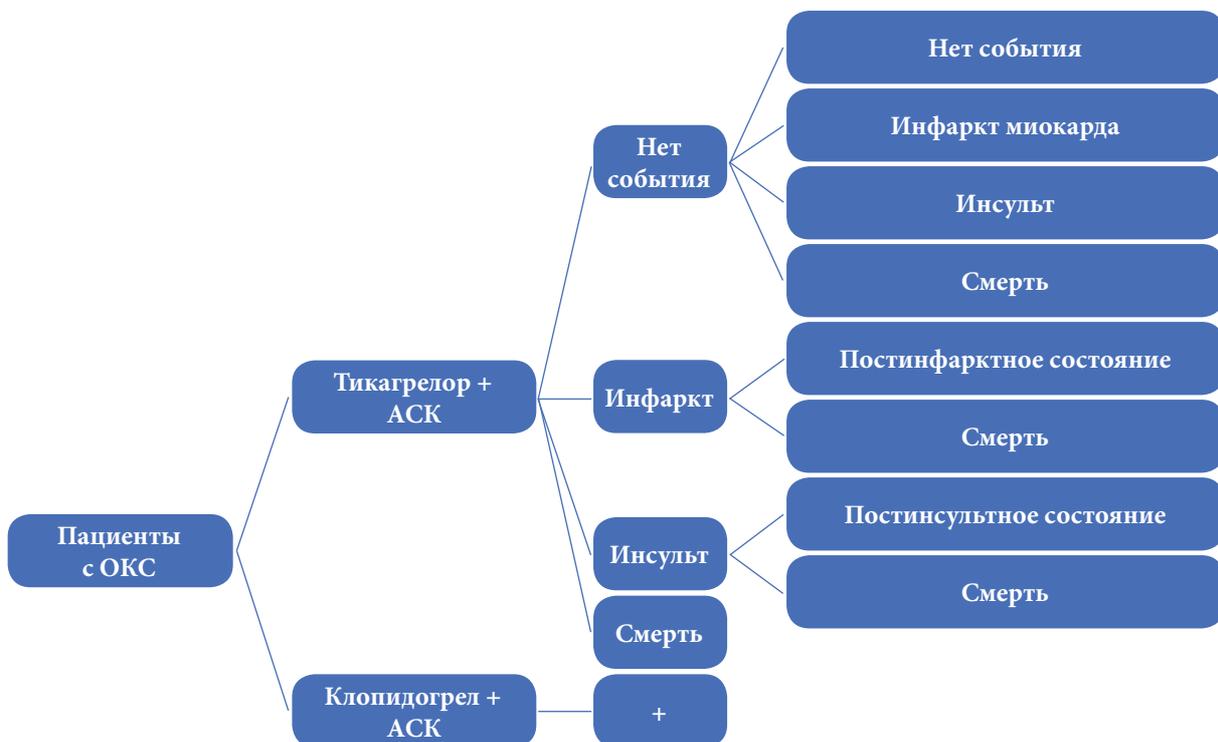


Рис. 4. Моделирование в фармакоэкономическом анализе терапии ААП

Фармакоэкономический анализ на основе долгосрочного моделирования требует знания исследователей о предполагаемой продолжительности жизни как в исследуемой группе, так и группе контроля, что создаёт трудности, так как не всегда это возможно оценить. Долгосрочные прогнозы у пациентов с ОКС в исследованиях, попавших в наш обзор, оценивались на основании данных из эпидемиологических исследований, национальных регистров пациентов и других источниках.

Методы исследований

Доминирующим методом фармакоэкономического анализа новых ААП стал метод «затраты—эффективность». В нашем обзоре 10 исследований проводились только этим методом, а 11 исследователей, среди них российских нет, дополнительно к этому методу провели анализ «затраты—полезность» (рис. 5).

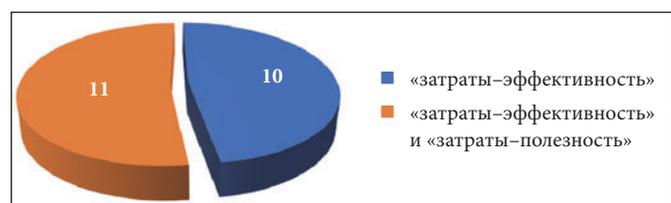


Рис. 5. Методы фармакоэкономических исследований ААП за период 2013—2016 гг.

Эффективность тикагрелора достигается за счёт преимуществ перед клопидогрелом в снижении риска возникновения повторных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, тромбоз стента, а также в снижении смертности как сердечно-сосудистой, так и общей [6]. Для оценки экономической эффективности, важно соотносить эти клинические преимущества с анализом затрат.

В проанализированных исследованиях можно выделить следующие основные группы затрат:

1. Прямые медицинские затраты на ведение первичного эпизода ОКС
 - 1.1. Затраты на антитромбоцитарные препараты
 - 1.2. Затраты на скорую медицинскую помощь при первичном эпизоде ОКС
 - 1.3. Затраты на специализированную стационарную помощь при первичном эпизоде ОКС
 - 1.4. Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь при первичном эпизоде ОКС
 - 1.5. Затраты на медицинскую помощь при повторном инфаркте миокарда
 - 1.6. Затраты на медицинскую помощь при инсульте
 - 1.7. Затраты на медицинскую помощь при кровотечении
 - 1.8. Затраты на медицинскую помощь при тромбозе стента

- 1.9. Затраты на коррекцию нежелательных явлений
- 1.10. Затраты на медицинскую помощь умершим больным от сердечно-сосудистых причин
- 1.11. Затраты на медицинскую помощь пациентам умершим от других причин
2. Прямые немедицинские затраты
 - 2.1. Выплаты по временной утрате трудоспособности
 - 2.2. Выплаты пособия по инвалидности
3. Косвенные затраты
 - 3.1. Потери ВВП по причине временной утрате трудоспособности
 - 3.2. Потери ВВП по причине стойкой утрате трудоспособности
 - 3.3. Потери ВВП по причине преждевременной смерти

Фармакоэкономические исследования, вошедшие в обзор, в 62% случаев (13 из 21 исследования) анализируют только прямые медицинские затраты, в 19% случаев (4 из 21 исследования) добавляют к анализу также косвенные затраты, и только 1 российское исследование содержит анализ всех типов затрат (прямых медицинских и немедицинских, косвенных затрат) (рис. 6). Важно отметить, что зарубежные исследования по фармакоэкономической оценке применения тикагрелора в 82% случаев (14 из 17 исследований) используют только прямые медицинские затраты.

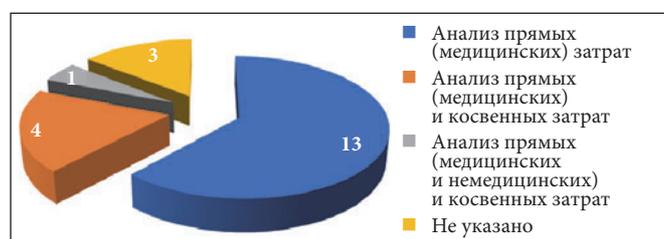


Рис. 6. Использование исследователями анализа различных типов затрат в оценке экономической эффективности применения тикагрелора перед клопидогрелом

Данные по фармакоэкономической эффективности из исследований, вошедших в обзор

Основным отличием зарубежных исследований от российских, является то, что для определения экономической эффективности применения тикагрелора используется инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER), который представляет собой прирост стоимости одной дополнительной единицы эффективности (годы жизни [life years (LY) или QALY]). Кроме того, для определения экономической целесообразности (cost-effectiveness threshold) применения тикагрелора вместо клопидогрела используют показатель «порог готовности общества платить» (WTP — willingness-to-pay ratio), расчи-

таннный как размер трёхкратного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в расчётном году. Интерпретируется порог следующим образом — наименьший показатель ICER, выраженный в рублях, и не превосходящий WTP, имеет лучший фармакоэкономический результат — экономически эффективен; если не превышает 2 порогов WTP — приемлемый; если от 2 до 3 WTP — то погранично приемлемый; больше 3-х WTP — неприемлемый, эти пороговые значения установлены Всемирной организацией здравоохранения [28].

В зарубежных фармакоэкономических исследованиях, на основании расчётных ICER, QALY, WTP, тикагрелор был расценен как затратно-эффективная альтернатива клопидогрелу, благодаря высокому значению показателя приращения затрат (ICER) и всегда более высокому показателю QALY. Так, дополнительные затраты на 1 год качественной жизни (QALY) оказались ниже «порога готовности общества платить», при этом вероятность, что тикагрелор останется более затратно-эффективной технологией в пределах WTP составляет более 98% (табл. 1).

Так, например, применение тикагрелора вместо клопидогрела увеличивает годы жизни (LYG) у пациентов с ОКС в европейских странах в диапазоне от 0,1276 до 0,1999 лет, а в США — на 0,16 лет. Кроме этого, увеличиваются и годы жизни с поправкой на качество (QALY) в европейских странах в диапазоне от 0,1106 до 0,1694 лет, а в США — на 0,14 лет. При этом, дополнительные затраты на 1 год жизни с поправкой на качество для терапии тикагрелором вместо дженерического клопидогрела гораздо ниже 1 WTP, и составляет: в европейских странах в диапазоне от 2 728 до 8 997 евро (ВВП / душу населения 15 000 — 44 000 евро), а в США — 29 665 \$, (ВВП / душу населения 100 000 \$). Вместе с тем, тикагрелор являлся доминантной технологией у пациентов ОКС не зависимо от тактики лечения пациентов [8, 14, 26, 31, 32].

В российских же исследованиях более высокая стоимость терапии тикагрелором компенсировалась меньшими затратами на смерть от всех причин и значительно меньшими экономическими потерями государства при применении схемы терапии тика-

грелор + АСК по сравнению со схемой клопидогрел + АСК. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты [26, 29, 31].

Основные выводы

Таким образом, на основании проведённого нами анализа опубликованных с 2013 по 2016 гг. литературных источников, можно сделать вывод о том, что применение тикагрелора вместо клопидогрела у пациентов с ОКС является доминантной технологией как в мировой, так и российской практике. Предметом сравнения чаще всего (81%) выступал дженерический клопидогрел и вся когорта пациентов с ОКС, без деления на тактики лечения (81%). В структуре опубликованных фармакоэкономических исследований преобладает (95%) ретроспективная временная направленность исследований, с длительным временным горизонтом (более 1 года — 88% зарубежных исследований). При проведении исследований используется моделирование по Маркову в 71% случаев и анализ «затраты—эффективность», 52% исследователей, все они зарубежные, дополнительно провели анализ «затраты—полезность». В анализе затрат 62% авторов учитывают только прямые медицинские затраты, 19% учитывают прямые медицинские и косвенные затраты. Главной особенностью российских исследований является включение в анализ именно косвенных затрат, что зарубежные исследователи делают гораздо реже (только 17% исследователей).

Заключение

Проведённый анализ обзора фармакоэкономических исследований тикагрелора позволяет рекомендовать его как затратно-эффективный метод лечения пациентов с ОКС вне зависимости от тактики лечения. Данные об экономической эффективности тикагрелора могут быть полезны при пересмотре национальных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС, с учётом региональных отличий в заболеваемости, смертности, доступности высокотехнологической медицинской помощи, возможностей льготного обеспечения и др.

Литература

1. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (24):e44—122.
2. Weintraub W.S., Mandel L., Weiss S.A. Antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: economic considerations. // *Pharmacoeconomics.* 2013 Nov; 31 (11): 959—970.
3. Mahoney E.M., Chu H. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: statistical and methodological issues. In: Weintraub WS, editor. *Cardiovascular Health Care Economics.* Totowa: Humana Press; 2003. pp. 123—56.
4. Kazi D.S., Hlatky M.A. A delicate balance: the cost effectiveness of new antiplatelet agents. // *JACC (Journal of the American College of Cardiology),* 2015-02-10; 65: 5: 477—479. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.033.
5. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011; 342: d3527.

6. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 Sep 10; 361 (11): 1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
7. Mejía A., Senior J.M., Ceballos M., Atehortúa S., Toro J.M., Saldarriaga C., Mejía M.E., Ramírez C. Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia. *Biomedica*. 2015 Oct-Dec; 35 (4): 531–40. doi: 10.7705/biomedica.v35i4.2620.
8. Abdel-Qadir H., Roifman I., Wijeyesundera H.C. Cost-effectiveness of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a decision-analytic model. *CMAJ Open* 2015 Dec 9;3(4):E438–46. doi: 10.9778/cmajo.20150056.
9. Yamwong S., Permsuwan U., Tinmanee S., Sritara P. Long-term cost effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes in Thailand. *Health Econ Rev*. 2014 Dec; 4 (1): 17. doi: 10.1186/s13561-014-0017-3.
10. Cowper P.A., Pan W., Anstrom K.J., Kaul P., Wallentin L., Davidson-Ray L., Nikolic E., Janzon M., Levin L.?, Cannon C.P., Harrington R.A., Mark D.B. Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective: results from the PLATO study. *JACC (Journal of the American College of Cardiology)*, 2015-02-10; 65: 5: 465–476. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.034.
11. Gouveia M., Borges M., Trindade R., Rikner K. Economic evaluation of ticagrelor for secondary prevention following acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2015 Jan; 34 (1): 17–25. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.004.
12. Capel M., Lopez-Sendon J.L., Heras M., Carrera F.J., Brosa M. Cost Effectiveness Analysis Of Ticagrelor Versus Generic Clopidogrel In The Treatment Of Patients With Acute Coronary Syndrome In Spain. *Value in Health*, 2014-11-01;17: A491–A491 doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1452.
13. Wu D.B., Lee B.S., Lee K.K. Cost-Effectiveness Analysis Of Ticagrelor In Treating Patients With Acute Coronary Syndrome In Hong Kong. *Value Health*. 2014 Nov; 17 (7): A487. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1430.
14. Janzon M., James S., Cannon C.P., Storey R.F., Mellström C., Nicolau J.C., Wallentin L., Henriksson M. Health economic analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive therapy. *Heart*. 2015 Jan; 101 (2): 119–25. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305864.
15. Molina-Cuadrado E., Mateo-Carrasco H., Nieto-Guindo P., Rodríguez-Gómez P. Long-term cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Spain. *Farm Hosp*. 2014 Jul 1; 38 (4): 266–75. doi: 10.7399/fh.2014.38.4.1132.
16. Pawęska J., Macioch T., Perkowski P., Budaj A., Niewada M. Direct healthcare costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in Poland based on the PLATO trial results. *Kardiologia Pol.* 2014; 72 (9): 823–30. doi: 10.5603/KP.2014.0106.
17. Henriksson M., Nikolic E., Ohna A., Wallentin L., Janzon M. Ticagrelor treatment in patients with acute coronary syndrome is cost-effective in Sweden and Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Jun; 48 (3): 138–47. doi: 10.3109/14017431.2014.902494.
18. Grima D.T., Brown S.T., Kamboj L., Baaney K.R., Goeree R., Oh P., Ramanathan K., Goodman S.G. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Jan 24; 6: 49–62. doi: 10.2147/CEOR.S51052.
19. Gasche D., Ulle T., Meier B., Greiner R.A. Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013 Sep 19; 143: w13851. doi: 10.4414/smw.2013.13851.
20. Liew D., De Abreu Lourenço R., Adena M., Chim L., Aylward P. Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2013 Aug; 35 (8): 1110–1117.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.
21. Chin C.T., Mellstrom C., Chua T.S., Matchar D.B. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J*. 2013 Mar; 54 (3): 169–75.
22. Theidel U., Asseburg C., Giannitsis E., Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jun; 102 (6): 447–58. doi: 10.1007/s00392-013-0552-7.
23. Nikolic E., Janzon M., Hauch O., Wallentin L., Henriksson M.; PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. // *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(3):220-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs149.
24. Weintraub WS, Mandel L, Weiss SA. Antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: economic considerations. // *Pharmacoeconomics*. 2013 Nov;31(11):959-70.
25. Henriksson M, Janzon M. Cost-effectiveness of ticagrelor in acute coronary syndromes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013 Feb; 13 (1): 9–18. doi: 10.1586/erp.12.89.
26. Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Думченко Е.В. Анализ «влияния на бюджет» применения антиромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших операцию коронарного шунтирования. *Терапевтический архив*. 2016; 9: 39–49.
27. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С., Литвиненко М.М., Морозов А.Л. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.) *Фармакоэкономика*. 2009; 1: 3–6.
28. Белоусов Ю.Б., Андреев Б.В., Афанасьева Е.В., Балыкина Ю.Е., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С., Курылёв А.А., Павлыш А.В., Проскурин М.А., Пугач И.М. Оценка медицинских технологий. М.: 2013; 16–37.
29. Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ применения антиромбоцитарной терапии тикагрелором и клопидогрелом с целью профилактики сосудистых явлений и смерти у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; 4: 10: 35–45.
30. Долотовская П.В., Решетько О.В., Малинова Л.И., Фурман Н.В. Соотношение «затраты-эффективность» клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST в реальной клинической практике. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016; 1: 206.
31. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ двойной антиромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих лечение с применением процедуры чрескожной коронарной васкуляризации. // *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016; 1: 23–28.
32. Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме. *Качественная клиническая практика*. 2012; 2: 2–12.

Изучение безопасности и переносимости противотуберкулёзного препарата тиозонид при однократном приёме возрастающих доз

Савченко А.Ю.¹, Раменская Г.В.², Буренков М.С.³

¹ — ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Москва

² — ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ — АО «Фарм-Синтез», Россия, Москва

Резюме. Проведено изучение безопасности и переносимости препарата Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» (Россия) при однократном приёме возрастающих доз (25, 200, 400 и 600 мг) здоровыми добровольцами. В каждой группе добровольцы включались в исследование последовательно, на основании промежуточной оценки параметров безопасности. Данное исследование проведено с соблюдением требований законодательных документов и этических принципов, изложенных в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». В результате проведённого исследования препарат Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» (Россия) показал достаточно высокую безопасность и хорошую переносимость при однократном пероральном приёме в диапазоне доз 25—600 мг.

Ключевые слова: безопасность и переносимость, тиозонид, здоровые добровольцы

The safety and tolerability study of tiozonid in single dose with it increasing

Savchenko A.U.¹, Ramenskaya G.V.², Bourenkov M.S.³

¹ — FSBI SCBT FMBA of Russia, Moscow

² — FGBOU First MGPU named after M.I. Sechenov Russian Ministry of Health, Moscow

³ — JSC «Pharm-Sintez», Russia, Moscow

Abstract. A study of the safety and tolerability tiozonid manufacturing by JSC «Pharm-Sintez» (Russia) at the single dose with it increasing (25, 200, 400 and 600 mg) in healthy volunteers. In each group, the volunteers were enrolled sequentially, based on the interim evaluation of safety parameters. This study was conducted in compliance with the requirements of legislation and the ethical principles set forth in the Federal Law «On Circulation of Medicines» (number 61-FZ of April 12, 2010), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, with subsequent amendments), GOST R 52379-2005 «Good clinical practice» The study drug tiozonid manufacturing by JSC «Pharm-Sintez» (Russia) has shown a sufficiently high safety and well-tolerated at single oral doses in the range of 25-600 mg.

Keywords: safety and tolerability, tiozonid, healthy volunteers

Автор, ответственный за переписку:

Раменская Галина Владиславовна — д.ф.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва; e-mail: ramenskaia@mail.ru

Введение

Туберкулёз — одна из глобальных проблем современного здравоохранения. Приблизительно одна треть общей популяции человечества заражена *M. tuberculosis*, каждый год регистрируют от 8 до 10 млн

новых случаев заболевания, при этом 1,7 млн человек каждый год умирают от этого излечимого заболевания. Туберкулёз занимает 4-е место в мире среди всех причин смерти.

В Российской Федерации от туберкулёза ежегодно умирает более 30 тыс человек. Его доля в струк-

туре смертности от инфекционных и паразитарных болезней составляет более 80%. За девяностые годы XX века показатель смертности от туберкулёза вырос почти в 3 раза и стабилизировался на высоком уровне [Стародубов В.И. и соавт., 1999; Перельман М.И., 2001].

Значительную роль в развитии эпидемии туберкулёза (ТБ) играет растущая частота случаев с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ), а также инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У значительного количества больных туберкулёзом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выявляются множественно-резистентные формы микобактерий.

По определению ВОЗ, множественно-лекарственно устойчивый туберкулёз определяется как случай туберкулёза лёгких с выделением МБТ, устойчивых одновременно, по крайней мере, к двум наиболее активным противотуберкулёзным препаратам — изониазиду и рифампицину.

Согласно результатам недавно проведённого Всемирной Организацией Здравоохранения исследования характера лекарственной устойчивости изолятов ТБ, во всём мире 20% из 17 960 изученных изолятов являлись множественно-резистентными, при этом 2% характеризовались обширной устойчивостью (XDR), то есть устойчивостью к рифампицину, изониазиду, а также к препаратам резервного ряда — антибиотикам из группы фторхинолонов и ко всем 3-м перечисленным ниже инъекционным препаратам, направленным против ТБ (то есть, к амикацину, канамицину и капреомицину).

По данным ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения РФ», в 2007 г. среди больных, заболевших впервые, у 13% определялся МЛУ туберкулёз, а в когорте ранее лечёных пациентов данный показатель составил 21,4% (24 445 пациентов).

Современным стандартом лечения активной формы впервые выявленного туберкулёза является назначение комбинации из четырёх препаратов, а именно изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. Этот режим является высокоэффективным при лечении случаев заболевания, вызываемых чувствительными формами возбудителей, при этом показатели частоты развития тяжёлых нежелательных реакций являются низкими. Тем не менее, у многих пациентов отмечаются неприятные побочные реакции, при этом степень соблюдения режима лечения на фоне относительно продолжительного курса является незначительной. Такое недостаточное соблюдение схемы терапии часто приводит к отсутствию эффекта и развитию лекарственной устойчивости.

Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в значительном числе случаев предопределяет неудачный исход терапии и высокую

вероятность рецидива. Для лечения МЛУ ТБ применяются режимы из 4—5 препаратов резервного ряда. Эти лекарственные средства являются менее эффективными и более токсичными, чем химиопрепараты основного ряда, при этом требуется более длительное их назначение — не менее 15—18 мес. Случаи отсутствия эффективности встречаются часто, при этом для достижения клинического излечения может потребоваться хирургическое вмешательство на поражённых отделах лёгких.

В этой связи разработка и клиническое исследование новых классов противотуберкулёзных препаратов, эффективных в лечении туберкулёза, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью, является актуальной задачей современной фтизиатрии.

Новый противотуберкулёзный препарат Тиозонид производства АО «Фарм-Синтез» должен обеспечить:

- повышение эффективности стандартной химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулёза;
- повышение эффективности химиотерапии туберкулёза с множественной и обширной лекарственной устойчивостью микобактерий;
- уменьшение общей продолжительности эффективной терапии МЛУ ТБ и/или значимое снижение общего количества назначаемых препаратов.

Материалы и методы

Исследуемый лекарственный препарат: Тиозонид, капсулы, производства АО «Фарм-Синтез», Россия. Тиозонид является синтетическим противомикробным средством, действующим на микобактерии туберкулёза как на чувствительные штаммы *M.tuberculosis* типа H37Rv, так и на резистентные к препаратам первой линии штаммы CN-37, CN-40 и MS-115. В ходе исследований *in vitro* была выявлена его активность также в отношении атипичных микобактерий *M.smegmatis* NCTC 8159 и *M.fortuitum* NCTC 389. Оказывает бактериостатическое действие. Предполагается, что блокируется специфический бактериальный фермент, нарушая синтез АТФ в клетке *M.tuberculosis*. Метаболизм препарата преимущественно происходит с помощью системы ферментов цитохрома P450.

Дизайн исследования: открытое одноцентровое проспективное исследование с последовательным набором 4 групп здоровых добровольцев мужского пола с эскалацией дозы (25, 200, 400 и 600 мг). Каждая из групп (10 добровольцев) подразделялась на 3 когорты (1-я и 2-я по 3 добровольца, 3-я — 4 добровольца) для последовательного включения добровольцев в исследование после промежуточной оценки параметров безопасности. Исследование для

каждого добровольца состояло из периода скрининга, госпитализации и периода «наблюдения» на протяжении 28 дней с момента приёма препарата.

Этические аспекты проведения исследования: Протокол исследования, Брошюра исследователя, Информационный листок добровольца с формой информированного согласия были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 54 от 16 января 2013 г.), а также Локальным комитетом по этике (протокол № 02-13 от 06.02.2013 г.).

Данное исследование проводилось с соблюдением требований законодательных документов и этических принципов, изложенных в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями) трёхсторонним соглашением о надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством: Конституция РФ; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТР52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. №714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 г. №774 н «О Совете по этике»; Федеральный закон от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ (в редакции от 25 июля 2011 г.) «О персональных данных».

План исследования: после подписания Формы информированного согласия и получения результатов скрининга (обследование на серологические маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, сифилиса, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, клиническая оценка состояния здоровья) Главный исследователь принимал решение о соответствии добровольца критериям включения в исследование.

Клиническая фаза исследования состояла из: периода скрининга, периода стационарного наблюдения и периода амбулаторного наблюдения.

Общая продолжительность исследования для добровольца до 43 дней.

Длительность периода скрининга до 14 дней. Длительность периода приёма препарата, включающего в себя период стационарного наблюдения — 2 сут (48 ч), период амбулаторного наблюдения — 28 сут (визиты в исследовательский центр на 3-и, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е, 14-е и 28-е сутки).

Схема процедур и этапов представлена в табл. 1.

Оценка безопасности и переносимости проводилась по следующим параметрам:

1. Нежелательные реакции/явления и серьёзные нежелательные реакции/явления (НЯ и СНЯ): вся информация по нежелательным реакциям/явлениям регистрировалась после приёма препарата. Их частота, тяжесть (по классификации СТСАЕ) и связь с исследуемым препаратом сведена в таблицы и, при необходимости, проведён анализ между группами.
2. Данных рутинных лабораторных обследований (в основном, параметров общего клинического и биохимического анализа крови) и данные измерений жизненно-важных функций (АД, ЧСС, ЧДД и температура тела). Кроме того, лабораторные и инструментальные результаты и результаты врачебных осмотров и измерений жизненных функций сведены в таблицы относительно нормальных лабораторных значений.
3. Наличие / отсутствие дозолимитирующей токсичности.
4. Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ.

Статистическая обработка результатов: количественные значения параметров сведены в таблицы при помощи таких показателей обобщающей статистики, как количество данных, количество пропущенных данных, среднее, стандартное отклонение, медиана, Q1 и Q3, минимальные и максимальные значения. Полученные данные обобщены при помощи дискретных групп, в которых представлены частота случаев и проценты.

По всем демографическим и исходным данным представлена описательная статистика и таблицы, вычислены и сравнены с исходными данными по критерию достоверности Стьюдента–Фишера показатели жизненно важных функций и данные клинического и биохимического анализов крови. Частота и тяжесть нежелательных явлений суммирована.

Результаты исследования

Исследование было проведено строго по утверждённому Протоколу, изменений в исследовании и запланированном объёме анализов не было.

Добровольцы в ходе исследования получали качественное, сбалансированное питание. В меню включались диетические блюда, исключалась жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин.

В соответствии с Протоколом питания добровольцев во время проведения исследования было стандартизировано, так, добровольцам через 4 ч после приёма препарата был предложен завтрак, через 7 ч — обед, через 9 ч — полдник, а через 12 ч — ужин. На следующий день добровольцам был предложен завтрак, обед и ужин в соответствии с режимом работы столовой лечебного учреждения.

Каждому добровольцу были подробно объяснены правила приёма исследуемого препарата. Персонал клиники, на базе которой проводилось исследование, систематически проверял соблюдение добровольцами данных правил.

Исследователь следил за тем, чтобы капсула исследуемого препарата проглатывалась целиком, не ломаясь и не разжёвываясь. После приёма препарата руки и ротовая полость добровольца были проверены, чтобы убедиться в том, что он действительно принял препарат.

Характеристика добровольцев.

В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев-мужчин. Возраст добровольцев был от 18 до 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 32 кг/м². Добровольцы были разделены на 4 группы, каждая из которых получала однократно перорально препарат Тиозонид в дозе 25, 200, 400 или 600 мг. Сопоставимость групп определялась путём вычисления критерия достоверности ($t_{\text{выч}}$) разности средних показателей возраста, роста, массы тела и ИМТ между группами 2, 3 и 4 по отношению к группе 1. Результаты вычислений представлены в табл. 2.

Из представленных результатов видно, что группы 1, 2, 3 и 4 по возрасту, росту, массе и ИМТ являются сопоставимыми ($t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$ для $p=0,05$).

У добровольцев, набранных для проведения данного исследования, не было аллергологического анамнеза и аллергии на лекарственные препараты. В группах 1, 3 и 4 все 100% участников были некурящими. Во 2-й группе 1 из 3 добровольцев был курящим. В состав 3-й и 4-й групп вошли добровольцы, не употребляющие алкоголь, а в составе групп 1

и 2 находилось по 1 участнику, употребляющему алкоголь в минимальных количествах, разрешённых Протоколом. Все участники употребляли чай и кофе.

До приёма препарата была проведена клиническая оценка состояния каждого добровольца. Значения жизненно-важных показателей (температура тела, артериальное давление, ЧСС и ЧД) при поступлении в стационар всех добровольцев были в пределах нормы.

При объективном осмотре, по завершении исследования по всем органам и системам состояние добровольцев было удовлетворительным. По окончании исследования кожные покровы, мягкие ткани, кости, суставы и лимфатические узлы добровольцев остались в норме. Патологии или отклонений от нормы дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и эндокринной систем у добровольцев не наблюдалось. Желудочно-кишечный тракт, как и нервно-психический статус, добровольцев находится в норме. По данным физикального осмотра, все добровольцы по окончании исследования оставались «здоровыми» и их статус не изменился.

Показатели ЧСС, ЧДД и температуры тела добровольцев на скрининге и по окончании исследования находились в пределах нормы и статистически ($t_{\text{выч}} < t_{\text{таб}}$) не отличались от показателей, полученных до приёма препарата. В качестве примера в таблице 3 приведены изменения жизненно важных показателей у добровольцев, принимавших 600 мг препарата (4-я группа).

Сравнительный анализ показателя САД на скрининге колебался от 118 до 124 мм рт. ст. и в среднем составил 121,4±0,57 мм рт. ст. По окончании исследования САД колебался от 118 до 122 мм рт. ст. и в среднем составил 119,6±0,38 мм рт. ст. Как видно из

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа групп по антропометрическим данным

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		$t_{\text{таб}}$
	$M \pm m$	$t_{\text{выч}}$							
Возраст, лет	26,9±1,82	-	25,4±1,43	0,65	26,9±2,32	0,00	22,9±0,81	2,00	2,26
Рост, см	174,9±2,04	-	173,9±1,64	0,38	175,8±1,46	0,36	179,5±1,14	1,97	2,26
Масса, кг	67,7±1,75	-	72,9±2,95	1,52	73,95±2,56	2,01	74,5±2,94	1,99	2,26
ИМТ, кг/м ²	22,2±0,45	-	24,2±1,14	1,63	23,7±0,55	2,11	22,96±0,78	0,84	2,26

Таблица 3

Сравнительный анализ жизненно важных показателей до и после проведения исследования по 4-ой группе (600 мг)

Показатель	Норма	Скрининг			Заключительное обследование			$t_{\text{таб}}$	$t_{\text{выч}}$
		X_{max}	X_{min}	$M \pm m$	X_{max}	X_{min}	$M \pm m$		
САД, мм рт.ст	100–130	118	124	121,4±0,57	118	122	119,6±0,38	2,61 [⊙]	2,26
ДАД, мм рт.ст	60–85	76	80	78,4±0,47	74	80	76,2±0,72	2,56 [⊙]	2,26
ЧСС, уд/минуту	60–80	64	76	71,2±1,33	64	78	71,8±1,43	0,70	2,26
ЧДД, в минуту	16–20	16	17	16,0±0,00	16	16	16,1±0,10	1,00	2,26
Температура тела, °С	36,4–36,8	36,2	36,6	36,40±0,04	36,2	36,6	36,45±0,04	0,88	2,26

Примечание: [⊙] — при $t_{\text{выч}} \geq t_{\text{таб}}$ разница достоверна для уровня значимости 0,05.

представленных данных колебания значений САД до и после окончания исследования находились в пределах нормы — 100—130 мм рт. ст., а разница между средними показателями составила 1,5% и хотя и являлась достоверной ($t_{\text{выч}} > t_{\text{таб}}$ для уровня значимости 0,05), но не превышала допустимую норму колебания (САД до 30 мм рт. ст.), связанного с суточными колебаниями САД, а также колебаниями, связанными с самой процедурой измерения АД.

Сравнительный анализ показал, что значения ДАД во время скринингового обследования колебались от 76 до 80 мм рт. ст. и в среднем составили $78,4 \pm 0,47$ мм рт. ст.

По окончании исследования значения ДАД колебались от 74 до 80 мм рт. ст. и в среднем составили $76,2 \pm 0,72$ мм рт. ст. Как видно из представленных данных, колебания ДАД находились в пределах нормы — 60–85 мм рт. ст., а разница между средними показателями составила 2,9% и хотя являлась достоверной ($t_{\text{выч}} > t_{\text{таб}}$ для уровня значимости 0,05), но не превышала допустимую норму колебания (ДАД до 10 мм рт. ст.), связанного с суточными колебаниями ДАД, а также колебаниями, связанными с самой процедурой измерения АД.

По инструментальному (ЭКГ) обследованию клинически значимой отрицательной динамики в процессе проведения исследования выявлено не было.

Все нежелательные явления были отмечены только по лабораторным показателям при удовлетворительном объективном состоянии и без какого-либо нарушения самочувствия добровольцев. Нежелательных явлений, по данным объективного осмотра и ЭКГ, не выявлено. Были зафиксированы следующие НЯ:

- ОРВИ I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- микрогематурия I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- лейкоцитурия I степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы;
- протеинурия II степени тяжести у 2 (20%) добровольцев 3-й группы;
- лейкоцитоз I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 2-й группы;
- гипергликемия I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 2-й группы;
- нейтропения I степени тяжести у 1 (10%) добровольца и II степени тяжести у 1 (10%) добровольца 1-й группы;
- ретикулоцитоз I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 1-й группы;

Литература

1. Хоменко А.Г. Клинические и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии укороченной длительности. Проблемы туберкулеза. 1998; 4: 16–20.
2. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: Учебное пособие для врачей. М.: 2005.
3. Перельман М.И. Туберкулёз в России. Consilium Medicum. 2001; 3: 12: 564–568.
4. Мишин В.Ю. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулёзом лёгких при химиотерапии основными препаратами. Проблемы туберкулеза. 2003; 7: 24–29.
5. Мишин В.Ю. Диагностика и химиотерапия туберкулёза органов дыхания. Проблемы туберкулеза. 2005; 3: 47–64.
6. Демихова О.В. Изучение специфической противотуберкулезной активности препарата Тиозонид формы П1 и П2 при экспериментальном туберкулезе у мышей. М.: ГУ ЦНИИТ РАМН, 2009.

- повышение уровня мочевины I степени тяжести у 3 (30%) добровольцев 1-й группы;
- гипербилирубинемия II степени тяжести у 1 (10%) добровольца 2-й группы и 1 (10%) добровольца 4-й группы и I степени тяжести — у 1 (10%) добровольцев 4-й группы;
- эозинофилия I степени тяжести у 2 (20%) добровольцев 1-й группы и 1 (10%) добровольца 3-й группы;
- повышение уровня КФК I степени тяжести у 5 (50%) добровольцев 1-й группы, 2 (20%) добровольцев 2-й группы и 3 (30%) добровольцев 3-й группы и III степени тяжести — у 1 (10%) добровольца 4-й группы.

Анализ представленных нежелательных явлений во всех четырёх группах добровольцев показал, что эскалация дозы исследуемого препарата не повлияла на количество и степень их тяжести. Связь с исследуемым препаратом зарегистрированных нежелательных явлений не выявлена.

Выводы

В ходе проведённого исследования препарат Тиозонид показал хорошую переносимость и безопасность, так как:

1. Обнаруженные НЯ не выявили определённой или достоверной связи с исследуемым препаратом. Разрешение всех зарегистрированных НЯ было полным, а эскалация дозы не повлияла на количество, степень тяжести и связь с исследуемым препаратом.
2. По результатам врачебных осмотров, проведённых в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых данных врачебного осмотра до (скрининг) и по окончании исследования у добровольцев не было выявлено каких-либо отклонений в состоянии их здоровья.
3. По результатам мониторинга жизненно-важных показателей, проведённых в процессе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых результатов жизненно-важных показателей до (скрининг) и по окончании исследования получено, что достоверных изменений у добровольцев по жизненно-важным показателям не было.
4. Результаты мониторинга ЭКГ в ходе исследования, а также сравнительного анализа обобщённых результатов ЭКГ до (скрининг) и по окончании исследования, не выявили клинически значимых изменений угрожающих жизни и здоровью добровольцев.

История становления этического регулирования биомедицинских исследований в государствах-участниках СНГ

Кубарь О.И.¹, Микиртичан Г.Л.², Никитина А.Е.², Владимировна Е.Ю.³, Пынченкова Л.А.³

¹ — ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург

³ — Межпарламентская Ассамблея государств-участников СНГ, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены материалы по истории формирования этического регулирования биомедицинских исследований в государствах-участниках СНГ в рамках сотрудничества Форума комитетов по этике государств — участников Содружества Независимых Государств (ФКЭСНГ) и Межпарламентской Ассамблеи государств — участников СНГ (МПА СНГ). Основу сотрудничества составили уникальный опыт динамического правового строительства в сфере здравоохранения, накопленный МПА СНГ, и творческая инициатива ФКЭСНГ по созданию единого этического пространства в региональном и глобальном масштабе. Реальная необходимость наличия действенной нормативной базы по защите прав человека в биомедицинских исследованиях, послужила концептуальным базисом разработки ФКЭСНГ первого законодательского документа в форме Модельного закона (МЗ) МПА СНГ «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах—участниках СНГ», что полностью воплотило гуманитарную миссию ФКЭСНГ по обеспечению этического комфорта для участников исследований. В данной статье разработчиками модельного закона «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» освещены и подвергнуты глубокому авторскому анализу процесс создания Модельного закона, его стратегическая направленность, взаимосвязь с международным арсеналом этического регулирования и влияние на становление национального законодательства в сфере защиты прав человека в отдельных государствах СНГ.

Ключевые слова: этика биомедицинских исследований, нормативное регулирование, защита прав человека, региональное сотрудничество

The history of ethical regulation of biomedical research in the CIS member states

Kubar O.I.¹, Mkrtychyan G.L.², Nikitina A.E.², Vladimirova E.U.³, Pynchenkova L.A.³

¹ — FBUN Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, St. Petersburg

² — FGBOU SPbGPMU, St. Petersburg

³ — Inter-Parliamentary Assembly of CIS member states, St. Petersburg

Abstract. The history of development the ethical and legislative tools for regulation the biomedical research in the states-members of Commonwealth of Independent States (CIS) in the frame of the close collaboration the Forum for Ethics Committees in the Commonwealth of Independent States (FECCIS) and Inter-Parliamentary Assembly CIS (IPA CIS) is demonstrated in this article. The collaboration between FECCIS and IPA CIS stands on the unique experience of IPA CIS in the building of the new, humanistic legislation in the field of health care and on the initiatives of FECCIS to create a single legal space inside and outside of the CIS region. The necessity to promote the dignity, rights, and well-being of human participants in health research was the real reason for creation the Model Law «On the Protection of Human Rights and Dignity in Biomedical Research in the CIS». The process of the law creation, its direction, structure, compliance with international ethical standards and implementation in the local legislation of CIS states are analysed by the main authors of Model Law «On the Protection of Human Rights and Dignity in Biomedical Research in the CIS» and presented in this review.

Keywords: ethics of biomedical research, legal regulations, protection of human rights, regional cooperation

Автор, ответственный за переписку:

Кубарь Ольга Иосифовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, экс-председатель ФКЭСНГ, член Российского комитета по этике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, член МКБ ЮНЕСКО, Санкт-Петербург; тел.: + 7 (812) 233-21-56; e-mail: okubar@list.ru,

Введение

Современное состояние мирового научно-технического прогресса в области биологии и медицины характеризуется возрастанием роли универсальных этических ценностей, направленных на защиту прав и уважение достоинства человека. Эти тенденции приобрели особое историческое звучание в ходе глубоких социально-политических преобразований, имевших место на постсоветском пространстве, что обусловило актуальность гуманистической направленности региональной и национальной политики. Новая концепция многостороннего сотрудничества в формате стран СНГ, способствующая формированию и сближению законодательств государств Содружества, в том числе, и в области биоэтики и прав человека в биологии и медицине, стала возможной благодаря созданию 27 марта 1992 года, в Алма-Ате (Республика Казахстан) Межпарламентской Ассамблеи государств — участников СНГ.

Этическая стратегия законотворчества сформировалась под влиянием Форума комитетов по этике государств — участников СНГ, который был учреждён 21 марта 2001 года на основании резолюции конференции представителей комитетов по этике и других уполномоченных на то, органов государств — участников СНГ, состоявшейся в Санкт-Петербурге, РФ. ФКЭСНГ являлся одним из пяти региональных форумов, образованных в рамках проекта ВОЗ «Стратегическая инициатива развития возможностей этической экспертизы (SIDCER) [14]. На момент учреждения, ФКЭСНГ объединил специалистов из 11 стран: Азербайджанская Республика,

Республика Армения, Республика Беларусь, Грузия, Республика Казахстан, Республика Киргизстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Республика Таджикистан, Республика Узбекистан и Украина, под председательством члена Руководящего комитета проекта SIDCER/ВОЗ — *О.И. Кубарь*. Разделяя основные приоритеты проекта SIDCER по защите прав и достоинства участников исследований во всех странах мира на основе уважения культурных, религиозных и национальных различий, ФКЭСНГ имел главную цель способствовать развитию биоэтики в регионе стран СНГ, уделяя особое внимание этике биомедицинских исследований с участием человека. В плане приоритетной деятельности ФКЭСНГ стояла задача обеспечения этического и правового регулирования исследований. Эта задача была реализована путём разработки, парламентского согласования в МПА СНГ и широкого публичного регионального и международного обсуждения ряда нормативных документов. Уникальным, с точки зрения международной практики законотворчества, явилось принятие пленарным заседанием Генеральной Ассамблеи МПА СНГ 18 ноября 2005 года Модельного закона «О защите прав и достоинства

человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ», что стало следствием первого опыта плодотворного сотрудничества ФКЭСНГ с Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека. Форма принятия документа в виде типового (модельного) закона МПА СНГ, с юридической точки зрения вобравшая в себя адаптированные к условиям Содружества международные, прежде всего европейские, правовые стандарты, принципиально обеспечивает гармонизацию положений Модельного закона (МЗ) в законодательном пространстве стран Содружества. Важным фактом является последующее использование модельного закона в национальном законодательстве государств СНГ. Именно такой формат работы над МЗ «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ», включающий в себя процесс разработки МЗ, синхронизацию определений и процедур этического регулирования на местном, региональном и глобальном уровнях и итоговую имплементацию в нормативное поле отдельных стран Содружества стал предметом авторского исторического анализа.

Процесс разработки и создания Модельного закона

Формирование идеи законодательного обеспечения этической целостности исследования с участием человека происходило под влиянием нескольких важных факторов, которые определили, как необходимость, так и возможность данного подхода. С точки зрения стратегических, необходимых элементов, особое значение следует придать современной направленности строительства гуманистической политики взаимодействия в сфере защиты прав человека при осуществлении сотрудничества в области здравоохранения. Реальной опорой при определении возможностей достижения понимания и баланса при создании модельного правового регулирования в данной сфере, служили: историческая общность, основанная на социокультурном и экономическом наследии стран Содружества; реалии регионального сотрудничества в сфере здравоохранения и сопряжённое участие в системе глобального международного взаимодействия в данной сфере. Единство всех вышеназванных элементов определило концептуальную позицию настоящего закона и его предназначение — *«установление государственных гарантий по защите прав, достоинства, автономии и целостности человека при проведении биомедицинских исследований, основываясь на положениях конституции государства, а также принимая во внимание необходимость реализации принципов, провозглашённых в Нюрнбергском кодексе, Международном кодексе медицинской этики Всемирной медицинской*

ассоциации (ВМА), Хельсинкской декларации ВМА, Конвенции о правах человека в биомедицине Совета Европы, Международном руководстве по проведению биомедицинских исследований с участием человека (CIOMS), Руководстве по качественной клинической практике Всемирной организации здравоохранения и рекомендациях ВОЗ комитета по этике, проводящего экспертизу биомедицинских исследований» [2, 12].

Процессуальная практика деятельности Межпарламентской Ассамблеи СНГ, в свою очередь, определила этапы и порядок работы над документом. В целом, работа над текстом закона продолжалась в течение 4-х лет, в период с 2002 по 2005 год. Стартовым моментом послужило представление ФКЭСНГ на заседании Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека в 2001 года и вхождение председателя ФКЭСНГ, д.м.н. *О.И. Кубарь* и проф. *Г.Л. Микиртичан*, в качестве ведущих разработчиков МЗ, в рабочую группу Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека в 2002 году.

Пошаговая хроника работы над законом включала анализ законодательств стран Содружества на предмет освещения вопросов соответствия международному стандарту этической концепции (2002 г.); написание, представление и обсуждение проекта МЗ на заседании Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека (апрель 2003 г.); рассылка проекта МЗ для ознакомления и консультаций в профильные комитеты и комиссии парламентов СНГ, специалистам ФКЭСНГ, международным экспертам из ВОЗ, Европейской комиссии (ЕК), Совета Европы (СЕ), ЮНЕСКО, Европейского форума по Качественной клинической практике (EFGCP), Всемирной медицинской ассоциации и департамента защиты прав пациентов Правительства США (май-сентябрь 2003 г.). Ознакомление всех международных экспертов потребовало перевода текста МЗ и сопутствующих документов по закону на английский язык. После сбора и аналитического учёта всех полученных мнений и комментариев, была проведена корректировка проекта МЗ и презентация новой версии на общей конференции ФКЭСНГ совместно с МПА СНГ, ВОЗ, СЕ, ЕК, EFGCP и целым рядом ведущих специалистов в области биоэтики из Балтии, Бельгии, Германии, Италии, Испании, Канады, Нидерландов, Польши, США и других стран (октябрь 2003 г., Санкт-Петербург, РФ). Широкое публичное и экспертное обсуждение и предоставление официальных мнений парламентских делегаций явились очередным стимулом для корректировки отдельных положений МЗ, что было проделано рабочей группой с ноября 2003 по февраль 2004 года. В марте 2004 года рабочая группа вновь представила новую версию закона «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» на заседании Постоянной комиссией МПА

СНГ по социальной политике и правам человека в штаб-квартире МПА СНГ в Таврическом дворце в Санкт-Петербурге. С апреля по сентябрь 2004 года продолжались консультативные встречи и обсуждения проекта МЗ с ведущими экспертами в странах СНГ и мира, и осуществлялся предусмотренный регламент консультаций МЗ в соответствующих отделах и структурах МПА СНГ [3, 5, 10, 11].

Значимым событием для определения перспектив данного МЗ послужило его совместное обсуждение Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека, всеми делегациями Форума комитетов по этике государств-участников СНГ и вышеназванными международными экспертами на выездном заседании Постоянной комиссии МПА СНГ по социальной политике и правам человека в октябре 2004 года, в Баку (Азербайджанская Республика). Заседание проходило под председательством *Каграманова Эльдара Аваз оглы*, председателя Постоянной комиссии МПА СНГ по социальной политике и правам человека, депутата Милли Меджлиса Азербайджанской Республики и *О.И. Кубарь*, председателя ФКЭСНГ. Данное собрание признало целесообразность и своевременность подготовки и принятия Модельного закона, определило его специфическую роль для последующего вхождения в законодательное поле всех стран Содружества. Международными экспертами была отмечена уникальность подобной законодательной инициативы и безусловная действенность для процесса гармонизации этического и нормативного регулирования регионального и глобального уровней.

Продолжением процесса достижения сопряжённости положений МЗ «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» с универсальными международными стандартами, действующими в сфере защиты прав человека в биомедицине, послужило встреча-консультация разработчиков МЗ и ведущих экспертов комитета по биоэтике Совета Европы, организованная по инициативе профессора, член-корр. РАН, *Бориса Григорьевича Юдина*, официального представителя от России в комитете по биоэтике Совета Европы. Заседание проходило в штаб-квартире МПА СНГ в Таврическом дворце в Санкт-Петербурге в декабре 2004 года, в качестве официальных гостей заседания были приглашены представители парламентов Российской Федерации и Украины и Министерств здравоохранения этих стран, для определения первоочередных шагов по имплементации закона на национальном уровне. Логистическая значимость данной встречи заключается в том, что именно комитетом по биоэтике Совета Европы разработана «Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине» (Овьедо, 04.04.1997 г.),

ставшая первым юридически обязывающим международным актом, направленным на защиту человеческого достоинства, прав и свобод путём принятия ряда принципов и запретов против неправильного использования достижений биологии и медицины. Положительное мнение столь авторитетной структуры о содержании и статусе Модельного закона МПА СНГ, послужило финальным рекомендательным фактором для его дальнейшего движения. После обязательных процедур рассмотрения, динамика прохождения закона складывалась следующим образом: МЗ одобрен Постоянной комиссией МПА СНГ по социальной политике и правам человека (13.04.2005 г.); Модельный закон «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» принят на 26 пленарном заседании Генеральной Ассамблеи МПА СНГ (постановление № 26–10 от 18.11.2005 г.).

После принятия МЗ, дальнейший этап работы проходил с привлечением уникальных возможностей академических школ стран Содружества и научной и педагогической общественности, что было достигнуто путём расширения сотрудничества с Постоянной комиссией МПА СНГ по науке и образованию. Данный этап характеризуется созданием основ продвижения и имплементации Модельного закона в национальное законодательство государств — участников. Значение данного направления определяется тем обстоятельством, что государства, являющиеся членами СНГ, а также государства, не являющиеся таковыми, при имплементации положений Модельного Закона «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ», достигают международного признания как субъекты, обеспечивающие защиту фундаментальных прав и свобод человека в области биологии и медицины. При этом важно подчеркнуть, что государства, принявшие концептуально Модельный закон, обязуются не только защищать достоинство и индивидуальность каждого человека применительно к области биомедицины, но и предпринимать необходимые шаги по совершенствованию внутреннего законодательства с тем, чтобы оно отражало положения настоящего закона и могло гарантировать всем без исключения уважение целостности личности, фундаментальных прав и свобод, которыми обладает каждый человек.

Универсальные положения гуманитарной и политической целесообразности использования Модельного закона в каждом отдельно взятом государстве — участнике СНГ, а также при осуществлении международных действий и соглашений в указанной сфере, обосновывают необходимость объединения совместных усилий для обеспечения оптимальных условий внутри каждого государства — участника по приведению национального законодательства в соответствие с Модельным законом и разработки инструментов гарантированного следования изло-

женным в нём положениям. Достижение скорейшего и рационального использования положений данного Модельного закона на местах основано на содействии процессу интеграции и оперативного его применения в биомедицине, а также его дальнейшему нормативному совершенствованию в соответствии с локальными культурными, историческими и социальными особенностями и гарантией сохранения духа закона, определённого всеобщими правами и свободами человека. Актуальным является вопрос о последовательном осуществлении следующего ряда исследований и действий: изучение сопряжённости национального законодательства в данной сфере с положениями Модельного закона; приведение в соответствие законодательных национальных норм; нормативное встраивание положений Модельного закона в национальное законодательство; дальнейшее развитие положений Модельного закона в соответствии с национальными условиями и прогрессом в сфере биомедицины и биоэтики и разработка механизмов следования и их соблюдения. Все перечисленные выше положения и условия их осуществления были рассмотрены и обсуждены на выездном заседании Постоянной комиссии МПА СНГ по науке и образованию совместно с Форумом комитетов по этике СНГ в марте 2006 года, в Кишинёве (Республика Молдова). В решении заседания было подчеркнуто, что возможность достижения названных целей может быть достигнута только при условии авторитетности и профессиональной целостности сотрудничества всех заинтересованных сторон. Опыт широких и открытых дискуссий, проведённых в разных странах СНГ с привлечением различных слоёв общества и международных организаций на этапе разработки и обсуждения Модельного закона, свидетельствует об актуальности таких действий и востребованности со стороны общественности стран Содружества и международного сообщества в целом. Безусловно, процесс имплементации помимо знаний и убеждённости требовал проявления уважения, признания, терпимости и взаимопонимания для развития всестороннего диалога с различными слоями общества с конечной целью формирования этического общественного и индивидуального правосознания на пространстве государств — участников СНГ и их полноценного включения в глобальное международное нормативное поле по соблюдению и сохранности прав и свобод человека.

К настоящему времени на основе положений Модельного закона внесены изменения в законы Республики Казахстан «О Системе здравоохранения» и «Об охране здоровья граждан» 2007 год; в законы Республика Молдова «О врачебной деятельности» и «Об охране здоровья» 2005 и 2007 годы; в закон Республика Беларусь «Об охране здоровья» 2008 год. В Российской Федерации при поддержке ЮНЕСКО в 2007 году был подготовлен проект Федерального

закона «О биомедицинских исследованиях», в котором получили конкретизацию многие положения модельного закона [10]. Значимым моментом также является факт включения положений Модельного закона в практику обучения членов комитетов по этике в РФ. Признание и востребованность МЗ, безусловно, обеспечены ёмкостью, чёткостью и достаточностью, вошедших в него положений и статей.

Структура Модельного закона

Структура Модельного закона включает 7 глав и 31 статью, основной текст закона изложен на 12 страницах, совместно с сопроводительными документами включает 16 страниц [2]. Первая глава МЗ, определяет «Общие положения», изложенные в 5-ти статьях, раскрывающих вопросы законодательства государства о защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях (ст. 1); сферу действия настоящего закона (ст. 2); основные понятия, сопряжённые со сферой действия (ст. 3); государственную политику по защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях (ст. 4) и права участников исследования (ст. 5). Формулировка основных понятий, представленная в ст. 3, по своей полноте и целостности определила повсеместное принятие и использование данных дефиниций в законодательной и образовательной сферах.

Специального внимания заслуживает рассмотрение ст. 4, посвящённой государственной политике по защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях, которая должна следовать следующим основным принципам:

- *«прогресс медицинских, биологических и фармацевтических наук, направленный на улучшение качества жизни, невозможен без проведения биомедицинских исследований (БИ) с участием человека;*
- *при проведении БИ с участием человека признаётся приоритет интересов и блага человека над интересами общества или науки;*
- *при проведении БИ с участием человека обеспечивается соблюдение действующего законодательства в области защиты прав человека и общепризнанных принципов и норм международного права, а также выполнение всех профессиональных требований и стандартов, установленных законодательством по отношению к этому виду деятельности;*
- *для уязвимых контингентов гарантируются специальные меры по защите прав и достоинства участника исследования в соответствии с требованиями настоящего Закона и иными нормативно-правовыми актами;*
- *БИ с участием человека обоснованы перспективой получения нового научного знания, существенного для улучшения биомедицинской практики, и отсутствием другой возможности получения такого знания;*

- *проведение БИ, участие в которых не предусматривает непосредственной пользы для конкретного участника исследования и направлено на получение результатов и новых знаний, которые могут быть использованы для улучшения здоровья других лиц или прогресса науки, допускается только в исключительных случаях, предусмотренных законом, и при условии, что потенциальный риск для участника исследования не превышает минимальный;*
- *проведению БИ с участием человека должны предшествовать доклинические исследования, подтверждающие целесообразность и безопасность исследований на человеке, и этическая экспертиза проектов исследования, осуществляемая независимым комитетом по этике;*
- *участие в БИ является осознанным и добровольным и не может осуществляться под давлением, по принуждению или обману;*
- *при проведении биомедицинского исследования должно быть обеспечено соблюдение принципов автономии и уважения личности, милосердия, справедливости;*
- *проведение современных БИ требует объединения междисциплинарных и международных усилий как в профессиональной сфере, так и в сфере защиты прав и достоинства участников исследования».*

Приведённый выше текст, излагающий принципы государственной политики заведомо представленными в полном объёме с конкретной целью — убедительно продемонстрировать не уникальность, а универсальность, определенных законом принципов, что только и способно обеспечить развитие единого нормативного и информационного пространства, проведение широкого диалога с различными сторонами, принимающими участие в этической экспертизе биомедицинских исследований, достижение понимания и признания результатов и гарантии недискриминационных, всеобщих и равных прав всех потенциальных участников исследований вне зависимости от места и уровня его проведения.

Все дальнейшие положения закона зиждутся на непреложном следовании указанным основным принципам и затрагивают вопросы их применения, обеспечения и достижения в различных ситуациях исследования. Глава 2 Модельного закона, посвящённая «безопасности исследования», включает ст. 6, рассматривающую общие требования по обеспечению безопасности; ст. 7, в которой по требованиям безопасности определяются условия прекращения исследования; ст. 8, этически обосновывающую права участника исследования на необходимые медицинские процедуры; и ст. 9, дающую специальный стандарт безопасности участников контрольной группы.

Третья глава Модельного закона на протяжении всех своих 7 статей описывает организацию и функционирование системы этической экспертизы, опре-

деляя обязательность и условия достижения её независимости (ст. 10); основные цели деятельности комитета по этике (ст. 11) и его оперативные задачи (ст. 14); принципы формирования и деятельности комитета по этике и порядок его создания (ст. 12 и ст. 13); соблюдение этических стандартов при принятии решения комитетом по этике (ст. 15) и отдельно останавливается на целях и правилах инспектирования и оценки проведения этической экспертизы (ст. 16 и ст. 17). В целом, смыслом и сутью данной главы является стандарт достижения независимости, компетентности, плюрализма и открытости этической экспертизы. Первое упоминание о включении в нормативное поле факта государственной инспекции и контроля качества этической экспертизы, равно обеспечило комплаенс с международными требованиями ВОЗ и предопределило юридическую основу создания и функционирования государственных контрольных и надзорных служб в данной сфере [12, 13].

Помимо деятельности комитета по этике, обеспечение защиты прав человека достигается путём процедуры информированного согласия (ИС), в связи с чем, вопросу ИС посвящена самостоятельная четвёртая глава Модельного закона. В данной главе даётся определение ИС (ст. 18), описывается и обосновывается характер предоставляемой информации (ст. 19); разъясняются требования к форме и процедуре предоставления информации (ст. 20 и ст. 21) и закрепляется право участника биомедицинского исследования, по их желанию, знать/или не знать, получать/или не получать информацию о состоянии своего здоровья (ст. 22).

Отдельная глава Модельного закона (гл. 5) в ст. 23 рассматривает принцип конфиденциальности, как одного из фундаментальных прав человека на неприкосновенность частной жизни и персональных данных и противодействие дискриминации и стигматизации [15]. Специальные ситуации проведения исследования, включающие исследования с участием уязвимых контингентов и приоритеты защиты их прав рассмотрены в 6 главе закона, в ст. 24–26. В этой же главе в ст. 27 описаны особые меры, которые устанавливаются для биомедицинских исследований в чрезвычайных клинических ситуациях, а в ст. 28 рассматриваются условия проведения эпидемиологических и социальных исследований, сопряжённых с минимальными рисками для участника исследования, или не предусматривающие таковые. Статья 29, характеризует защиту прав и достоинства человека в биомедицинском исследовании, предусматривающем получение информации о генетических данных участника исследования.

Отдельная глава 7, описывает ответственность за нарушение положений настоящего закона, где в равной мере предусмотрено право участника биомедицинского исследования (или его полномочного представителя) обратиться в порядке, установленном

законодательством государства, в суд с иском о несоблюдении их прав, определённых данным Законом (ст. 30), а также указывается, что «лица, виновные в нарушении положений настоящего Закона, несут ответственность в соответствии с законодательством государства» (ст. 31).

Оценивая в целом структурную и содержательную основу данного Модельного закона, можно констатировать его ёмкость, в плане охвата всего комплекса проведения исследования с позиций защиты участника исследования, и соответствие международным нормам. Подобная целостность МЗ определяет перспективное использование положений закона в строительстве гармонизированного нормативного поля на национальном уровне, а также открывает возможность сотрудничества в сфере биомедицинских исследований в региональном и глобальном масштабе на условиях единого этического и правового стандарта.

Заключение

Аналитический авторский обзор истории создания и продвижения Модельного закона МПА СНГ «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» помимо очевидных и ожидаемых сторон, заключающихся в правовой, научной и этической целесообразности его разработки, выявил параллельный ряд знаковых и существенных факторов. Прежде всего, необходимо отметить, что впервые работа над документом такого формата и такой направленности, проходила в рамках деятельности международного парламентского органа (МПА СНГ), что, безусловно, с самого начала формировало государственное участие и государственную ответственность за толкование и исполнение положений закона. Беспрецедентная, по вовлечённости широкого круга специалистов и экспертов, дискуссия, сопровождающая каждый этап разработки документа, определила его плюралистический характер, учёт и уважение культурного разнообразия и перспективу международных солидарных действий по соблюдению и имплементации. Особо следует подчеркнуть авторскую ответственность разработчиков данного Модельного закона, которая на протяжении последующих после его принятия 11 лет, заключается в постоянном совершенствовании отдельных положений закона путём разработки дополнительного комплекса модельных документов МПА СНГ, покрывающих вопросы биоэтического образования, этики науки и новых вызовов научно-технического прогресса [1, 4, 5, 7–9]. Эта работа не может быть законченной без выражения искренней благодарности всем организациям и отдельным лицам из многих стран мира, внесшим неоценимый вклад в разработку данного Модельного закона.

Литература

1. *Апресян Р.Г., Кубарь О.И., Юдин Б.Г.* Об этических принципах научной деятельности. Аналитический обзор и Проект Декларации для государств — участников СНГ // СПб: Издательство НИИЭМ им. Пастера: 2011; 36 с.
2. Информационный бюллетень Межпарламентской Ассамблеи государств — участников СНГ. — М., 2006; 37; 312-327
3. *Кубарь О.И.* Современное состояние и перспективы совершенствования этической экспертизы биомедицинских исследований в России // Биомедицинская этика (под ред. В. И. Покровского и Ю.М. Лопухина): М., «Медицина»: 2002; 121-138
4. *Кубарь О. И.* Этические аспекты исследований в области ВИЧ/СПИД. Рекомендации для членов комитетов по этике // М.: 2006; 16 с.
5. *Кубарь О.И., Юдин Б.Г., Никитина А.Е., Владимирова Е.Ю.* Этические и законодательные тенденции в области биологии и медицины в государствах-участниках СНГ // Здравоохранение: 2009; 10: 46- 53.
6. *Кубарь О.И., Микиртичан Г.Л., Никитина А.Е.* Состояние преподавания биоэтики в системе медицинского образования в государствах — участников СНГ // СПб: Издательство НИИЭМ им. Пастера: 2010; 200 с.
7. *Кубарь О.И.* Роль России в истории и современном развитии этической концепции в биологии и медицине // Биоэтика. 2011; 1; 7; 13-15.
8. *Кубарь О.И., Микиртичан Г.Л., Никитина А.Е.* Генетическая конфиденциальность и недискриминация в аспекте регионального законодательства // Биоэтика. 2013; 2 (12): 10—14.
9. *Кубарь О.И.* Недискриминация и нестигматизация, как ключ к контролю и управлению пандемией ВИЧ/СПИДа // Биоэтика. 2014; 2 (14): 18-21.
10. Этическая экспертиза биомедицинских исследований в государствах — участниках СНГ (социальные и культурные аспекты) //(под ред. О.И. Кубарь, Г.Л. Микиртичан, А.Е. Никитина): СПб.: Феникс: 2007; 408 с
11. *Kubar O.I.* Ethical principles in human biomedical research in Russia: Historical review of the first half of the twentieth century // International Journal of Pharmaceutical Medicine. 2001; 15; 5; 251-254.
12. The Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research // WHO. 2000; 33 p.
13. Surveying and evaluation ethical review practice // WHO. 2001; 31 p.
14. http://www.sidcer.org/new_web/index.php?group=main&open=feccis.php.
15. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights // UNESCO: Paris. 2005.

Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра

Ивжиц М.А.^{1,2}, Зырянов С.К.^{1,3}, Ушкалова Е.А.³, Родоман Г.В.^{1,2}, Жогин С.И.²,
Бабак О.А.², Милева О.И.², Думова С.В.²

¹ — ГБУЗ ГКБ 24 ДЗМ, Москва

² — ГБУЗ ГКБ 24 ДЗМ Филиал Перинатальный центр, Москва

³ — Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Серьёзной проблемой лечения инфекционных заболеваний у недоношенных новорождённых является отсутствие достаточной информации о фармакокинетике антибактериальных средств у этой группы пациентов. Это обусловлено недостаточным количеством клинических исследований с участием недоношенных детей, что в практической деятельности врача затрудняет выбор адекватной дозы антибактериального препарата и кратности его дозирования. Нами был обобщён опыт Американского педиатрического формуляра NEOFAX, британского педиатрического формуляра, результатов ограниченного количества клинических исследований, и выбран оптимальный режим дозирования антибактериальных препаратов с учётом гестационного и постконцептуального возраста. Это будет способствовать безопасности и повышению эффективности в лечении инфекционных заболеваний у недоношенных новорождённых, вызванных в первую очередь проблемными госпитальными возбудителями, такими как *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, и снижению риска нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, антибиотики, резистентность, фармакокинетика, формуляр

The use of antimicrobial drugs in preterm newborn: the experience of creating the formulary

Ivzhits M.A.^{1,2}, Zyryanov S.K.^{1,3}, Ushkalova E.A.³, Rodoman G.V.^{1,2}, Zhogin S.I.², Babak O.A.²,
Milyeva O.I.², Dumova S.V.²

¹ — CSH 24, Moscow

² — CSH 24 Perinatal center, Moscow

³ — RUDN University, Moscow

Abstract. A serious problem of treatment of infectious disease in preterm infants is the lack of sufficient information on pharmacokinetics of antibiotics in this group of patients. This is due to the insufficient number of clinical trials with premature babies, so in practice is difficult for doctor to choose appropriate antibiotic dose and frequency of dosing him. We have summed up the experience of the American pediatric form NEOFAX, British pediatric form, some clinical trials results and selected the optimal dosing regimen of antibacterial drugs based on gestational and post-conceptual age. This will contribute to safety and efficiency in the treatment of infectious diseases in premature infants caused primarily problematic nosocomial pathogens, such as *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, and reduce the risk of adverse drug reactions.

Keywords: preterm infants, antibiotics, resistance, pharmacokinetics, formulary

Автор, ответственный за переписку:

Ивжиц Марина Александровна — заведующая отделом клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ 24 ДЗМ, г. Москвы; тел. +7 (910) 457-04-35; e-mail: ivzhits@yandex.ru

Антибиотики уникальные препараты, которые произвели революцию в борьбе с инфекциями. Однако с момента начала их использования возникли и до сих пор не решены проблемы всё более и более растущей резистентности микроорганизмов. Это стало одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Врачи всех специальностей порой чрезмерно и неправильно используют антибактериальные средства, что ставит под угрозу эффективность противомикробных препаратов для будущих поколений.

Основными проблемными микроорганизмами в условиях реанимаций и детских отделений являются *Gr(+)* кокки и *Gr(-)* *Enterobacteriaceae*, грибы рода

Candida albicans и *non-albicans*, отличающиеся особой резистентностью.

В последние 5-8 лет отмечается драматический рост стафилококковых и стрептококковых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, устойчивыми ко всем β -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам и карбапенемам), а также к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и другим антибактериальным препаратам. Такой полирезистентностью характеризуются так называемые метициллинрезистентные (или оксациллинрезистентные) стафилококки (*MRSA*) *S.aureus*, в том числе коагулазонегативные (CNS) *S.epidermidis*, пенициллин-резистентные стрептококки *Streptococcus pneumoniae*, *S.viridans*, полирезистентные энтерококки *Enterococcus faecalis* и *E.faecium*. В клинической практике это означает, что целый ряд известных заболеваний, вызванных такими возбудителями, не поддаются традиционным схемам лечения. Препаратами выбора для лечения такого рода инфекций выступают гликопептиды, высокоактивные в отношении названных проблемных микроорганизмов. Гликопептиды — ванкомицин и тейкопланин (не зарегистрирован в России), антибиотики узкого спектра действия, являются общепризнанными препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных проблемными полирезистентными грамположительными кокками: стафилококками, стрептококками и энтерококками. Механизм действия гликопептидов отличен от других антибиотиков и представляет собой блокирование синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий путём необратимого связывания с концевым участком аминокислотного мостика, участвующего в образовании поперечных сшивок между полисахаридными цепями D-Ala -D-Ala [1]. Гликопептиды неактивны в отношении практически всех грамотрицательных микроорганизмов, так как крупная молекула гликопептидных антибиотиков не способна проникать через их внешнюю мембрану, поэтому ванкомицин часто используют в комбинациях с препаратами активными в отношении ГР(-) возбудителей, например, с антисинегнойными цефалоспорином 3–4 поколения, карбапенемами. Совместное применение с аминогликозидами потенцирует нефротоксические эффекты обоих препаратов, следует избегать такого рода комбинации. Второй препарат, активный в отношении *MRSA* и ванкомицин-резистентных (*VRSA*) инфекций, антибиотик класса оксазолидинонов — линезолид. Считают, что линезолид обладает бактериостатическим действием против большинства микроорганизмов (то есть, он останавливает их рост и размножение, фактически не убивая их), но также обладает бактерицидным действием в отношении стрептококков [2, 3]. Некоторые авторы отмечают, что, несмотря на его бактериостатическое действие *in vitro*, линезолид «ведёт себя» как бактерицидный антибиотик *in vivo*, поскольку он ингибирует образова-

ние токсинов стафилококков и стрептококков [4]. Он также обладает пост-антибиотическим действием на большинство бактерий от одного до четырёх часов, что означает временное подавление роста бактерий даже после прекращения приёма препарата [5].

Ведущим ГР(-) микроорганизмами, отличающимися полирезистентностью, является *P.aeruginosa*. Общими подходами при лечении данной инфекции являются следующие правила: комбинированная антибактериальная терапия, воздействующая на разные мишени (клеточная стенка, рибосомы), а, следовательно, это могут быть комбинации антисинегнойных цефалоспоринов 3 поколения + аминогликозиды, карбапенемы + аминогликозиды. К аминогликозидам синегнойная палочка сохраняет высокий уровень чувствительности, а комбинации АБ помогают преодолеть механизмы резистентности, так как *P. aeruginosa* сложнее одновременно приспосабливаться к действию сразу 2 антибактериальных препаратов и мутировать в разных направлениях. В настоящее время восстанавливается чувствительность к пиперациллину/тазобактаму — препарату из группы защищенных пенициллинов. Высокую антисинегнойную активность показывают полимиксины группы В (вилмиксин) и М. Это одни из ранних классов природных антимикробных препаратов, открытый в 1947 г. Полимиксины (полимиксин В, полимиксин М, колистин (полимиксин Е)) являются циклическими полипептидами, синтезируемыми спорообразующей палочкой *Bacillus polymixa*. Полимиксины обладают уникальным механизмом бактерицидного действия, основанном на нарушении структуры наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий за счёт вытеснения катионов кальция и магния из образующих их липосахаридов (ЛПС), что приводит к дестабилизации и повышению проницаемости мембраны и последующей гибели микробной клетки [6]. Благодаря такому механизму полимиксины, помимо антибактериального действия, обладают способностью нейтрализовать активность эндотоксина грамотрицательных бактерий, представляющего собой липидную часть молекулы ЛПС. Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью. Полимиксины достаточно редко (в основном — при муковисцидозе) применялись с начала 80-х гг. XX века из-за выраженной нефро- и нейротоксичности и появления более безопасных антисинегнойных антимикробных препаратов. Однако в последнее время рост частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий (в первую очередь, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) потребовал пересмотра отношения к полимиксинам и возвращения данной группы антибиотиков в широкую клиническую практику в основном как препаратов глубокого резерва для лечения панрезистентных *Enterobacteriaceae* и ГОНФБ. С учётом профиля безопасности следует

избегать совместного применения полимиксинов с другими нефротоксичными препаратами (петлевыми диуретиками, аминогликозидами), так как потенцируется нефротоксический эффект.

Крайне проблемным возбудителем тяжёлых инфекций является *Acinetobacter spp.*, который обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам. Природными резервуарами данного микроорганизма являются почва, богатая грибами, вырабатывающими природные антибиотики, поэтому эволюционно *Acinetobacter* приспособился инaktivировать различные антибиотики, однако при этом сохраняет природную чувствительность к сульбактаму. Поэтому препаратами выбора могут выступать цефоперазон/сульбактам, из расчёта по сульбактаму, карбапенемы, фторхинолоны. *Acinetobacter baumannii* способен колонизировать обычно стерильные объекты, выживать как в сухих, так и во влажных условиях госпитальной среды. Переносчиками инфекции могут выступать руки медперсонала, панели мобильных телефонов, фонендоскопы. Колонизации обычно подвергаются предметы, окружающие пациента (матрацы, постельное бельё, кровати, прикроватные столики и тумбочки, кислородные и водопроводные краны, вода, используемая в аппаратах ИВЛ или для назогастрального введения), а также использующиеся для ухода за ним, контроля его состояния, осуществления лечебных манипуляций. Как правило, суперинфекция с участием *Acinetobacter baumannii* развивается после или на фоне терапии карбапенемами (то есть *Acinetobacter baumannii* занимает все освободившиеся локусы в организме на фоне мощного селективного давления карбапенемов). Изначально этот микроб считался сапрофитом с низкими вирулентными свойствами, но в настоящее время это один из самых устойчивых к антимикробной терапии госпитальных микроорганизмов [7].

Klebsiella pneumoniae — вид грамотрицательных факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий. Входит в состав нормальной микрофлоры кишечника, кожи, ротовой полости человека. *Klebsiella pneumoniae* колонизирует кишечник человека в первые 5-6 дней жизни, причём основным источником *Klebsiella pneumoniae* являются мать и персонал родильных домов. Обнаружение *Klebsiella pneumoniae* в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека, в общем случае, не требует лечения. У здорового человека в 1 г кала насчитывается до 10^5 *Klebsiella pneumoniae*.

В то же время, при нарушении функционирования органов ЖКТ или в результате внешних воздействий, возможно значительное увеличение количества *Klebsiella pneumoniae* в организме и развитие инфекции. В частности, при назначении антибиотиков не всегда учитывается их влияние на микробную флору, заселяющую кишечник. Антибактериальные препараты подавляют рост не только патогенных

микроорганизмов, но и нормальную микрофлору. В результате размножаются сапрофитные микробы (клебсиелла, стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка и др.) приобретающие патогенные свойства. Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, являются защищенные цефалоспорины 3 поколения, цефалоспорины 4 поколения, карбапенемы. В случае панрезистентных *Klebsiella pneumoniae* возможно сочетать карбапенемы с аминогликозидами, с защищенными цефалоспорины 3 поколения (с целью защиты карбапенема от бета-лактамаз за счёт сульбактама). В качестве антибиотиков глубокого резерва возможно использование полимиксинов.

Candida spp. Грибковые инфекции занимают 3 место среди госпитальных инфекций в ОРИТ новорождённых и недоношенных детей. Частота инвазивного кандидоза от 2,6 до 18% у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Инвазивный кандидоз — грибковая инфекция, которая возникает при проникновении (инвазии) грибов *Candida spp.* в кожу, слизистые оболочки, в кровь (кандидемия), а также в случаях диссеминации возбудителя в ткани головного мозга и других внутренних органов. Инвазивный кандидоз обусловлен внедрением нитчатой формы гриба *Candida spp.* в ткани. Инвазивный кандидоз чаще наблюдается в органах, выстланных многослойным плоским эпителием (полость рта, пищевод), и реже цилиндрическим эпителием (желудок, кишечник), что, вероятно, связано с особенностями местной иммунной защиты. Наиболее часто используемые препараты для лечения кандидоза — это флуконазол и вориканозол (производные триазола). В настоящий момент к флуконазолу появился высокий уровень резистентности *Candida spp.*, в связи с чем на первый план выходит применение противогрибковых препаратов других групп, таких как эхинокандины, отличающихся более широким спектром действия и преодолевающих имеющуюся резистентность.

Особенно сложной проблемой является назначение антибиотиков у новорождённых и недоношенных детей. Это связано с физиологическими процессами, влияющими на фармакокинетику лекарств (всасывание, выведение и другие) у детей, в связи с чем в большинстве случаев требуется изменение дозировки препарата и кратности введения.

В период новорождённости влияние лекарств на организм ребёнка особенно велико. Это связано с недостаточностью ферментов, незрелостью многих систем, в том числе центральной нервной системы. Весь путь лекарства в организме человека любого возраста можно разделить на четыре этапа: всасывание, распределение, биотрансформация и экскреция. И каждый из этих этапов в детском организме имеет свои особенности, которые врач должен учитывать при назначении лекарств.

Всасывание лекарств у детей происходит по тем же законам, что и у взрослых, однако имеет некоторые особенности. Например, из-за малой мышечной массы и недостаточности периферического кровообращения трудно предсказать, какие результаты могут дать внутримышечное и подкожное введение лекарств. Препарат может оставаться в мышце и всасываться медленнее, чем ожидалось. Но в какой-то момент возможна активация кровообращения (использование грелки, физические упражнения), и тогда в общий кровоток быстро и неожиданно поступает большое количество лекарства. Это может привести к созданию высоких и даже токсических концентраций лекарственного вещества в организме. Примерами препаратов, наиболее опасных в таких ситуациях, являются: сердечные гликозиды, антибиотики аминогликозидного ряда и противосудорожные средства. Применение внутрь гиперосмолярных растворов опасно развитием некротического энтероколита, но и в/в использование гиперосмолярных растворов может привести к таким же результатам. Поэтому применение 10% растворов глюкозы в/в в неонатологии как растворителя ограничено из-за риска развития некротического энтероколита.

У новорождённых наблюдается повышенная проницаемость кожи, поэтому местное применение лекарств или их случайное попадание на тело ребёнка могут вызвать системные и токсические эффекты из-за всасывания препарата прямо через кожные покровы.

Свои особенности у детей, в том числе раннего возраста, имеет и распределение лекарств. Детский организм отличается повышенным содержанием воды, а соответственно и большим объёмом распределения, что требует коррекции доз лекарственных средств. У новорождённого вода составляет 70–75% массы тела, в то время как у взрослых этот показатель равен лишь 50–55%. Межтканевой жидкости у детей также больше — 40% от массы тела, по сравнению с 20% у взрослых. Это следует учитывать при определении дозировок.

У недоношенных новорождённых в возрасте менее 7 дней (беременность менее 34 недель) системный клиренс линезолида ниже, а значения AUC выше, чем у большинства новорождённых и детей. К 7 дню после рождения клиренс линезолида и значения AUC у недоношенных новорождённых приближается к таковым у доношенных новорождённых и детей. Отличительной особенностью фармакокинетики линезолида является очень хорошая тканевая проницаемость, более высокие концентрации препарата в тканях организма нежели в кровотоке, бактериостатический эффект.

Другим фактором, влияющим на распределение лекарств, является их связывание с белками плазмы крови. Как правило, у новорождённых связывание с белками ослаблено, поэтому концентрация свободного препарата в плазме повышается. Поскольку именно свободное (несвязанное) вещество оказыва-

ет фармакологическое действие, это может привести к усилению действия лекарства или даже к проявлениям токсичности.

Биотрансформация большинства лекарств происходит в печени. У новорождённых и детей до 4 лет активность ферментов печени, ускоряющих и облегчающих превращение лекарств, более низкая, чем у взрослых, поэтому многие препараты медленно разрушаются и долго циркулируют в организме. Период полувыведения, который характеризует время нахождения лекарства в организме, у детей раннего возраста в 2–3 раза выше, чем у взрослых.

Выведение лекарств из организма происходит главным образом с участием почек. Мочевыделительная система у новорождённых детей развита недостаточно, её функция достигает значений, характерных для взрослых (из расчёта на единицу площади поверхности тела), только к концу первого года жизни. Поэтому выведение лекарств почками у новорождённых происходит медленнее, чем у взрослых, что также учитывается при подборе дозы. На примере ванкомицина можно продемонстрировать, как снижается нефротоксичность препарата из-за незрелости канальцевой реабсорбции, таким образом, нефротоксичность ванкомицина у детей меньше, чем у взрослых у которых канальцевая реабсорбция способствует накоплению препарата в ткани почек и реализация нефротоксичности происходит чаще.

Другой особенностью раннего детского возраста является незрелость гематоэнцефалического барьера, защищающего центральную нервную систему, что создаёт опасность проникновения лекарств из крови через этот барьер и, соответственно, повышает вероятность токсического воздействия на центральную нервную систему, которая и так еще не до конца сформировалась [14].

В основе высоких показателей заболеваемости и младенческой смертности до сегодняшнего дня лежат проблемы детей, родившихся раньше срока. Известно, что недоношенные дети подвержены высокому риску инфекционных осложнений. Особенно актуальными являются проблемы инфекционной патологии у незрелых детей в связи с изменением особенностей макроорганизма, что отражается на течении инфекционного процесса. Также происходит утяжеление течения фоновых состояний, создающих благоприятную основу для манифестации и прогрессирования инфекции, таких как: перинатальные поражения мозга, пневмопатии, врождённые пороки развития. В связи с увеличением количества детей с перинатальной патологией, существенно вырос процент новорождённых, состоящих в группе высокого риска по развитию бактериальных инфекций. В большинстве перинатальных центров новорождённым высокого риска проводится превентивная антибактериальная терапия: при любом подозрении на бактериальную инфекцию назначаются антибиотики.

Многие врачи-неонатологи считают, что раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия предотвращает развитие гнойно-септического заболевания у детей с ослабленным иммунитетом и внутриутробно инфицированных. Большая часть детей, поступающих на выхаживание и лечение в палаты интенсивной терапии новорождённых, получает антибиотики с первого дня жизни. Как показывает практика, подобная тактика лечения не приводит к снижению частоты развития тяжёлых форм бактериальных инфекций. Более того, нерациональная антибактериальная терапия новорождённых имеет ряд негативных последствий. Бесконтрольное применение антибиотиков широкого спектра действия приводит к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. При ослаблении иммунитета ребёнка эти микроорганизмы являются причиной тяжёлой бактериальной инфекции на фоне проводимой терапии. Кроме того, на сегодняшний день крайне ограничена информация о дозах применяемых антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых, сроках проведения антибактериальной терапии.

В доступной литературе нами найдены единичные исследования, посвящённые разработке и оценке режимов дозирования антибактериальных препаратов у глубоко недоношенных новорождённых.

В ретроспективном исследовании [8] по терапии неонатального сепсиса рассматривались результаты лечения колистином у новорождённых. Проведён анализ 21 случая лечения неонатального сепсиса. Диагноз сепсиса во всех случаях был подтверждён положительной гемокультурой и клиническими признаками сепсиса. Средний гестационный возраст и вес при рождении был 33 недели (26-39) и 1700 г (700-3600), соответственно. Девять новорождённых (43%) были с очень низкой массой тела при рождении. Восемнадцать новорождённых (86%) были недоношенные. Де-

вятнадцать (91%) новорождённых детей выжили. Ни в одном случае не наблюдалось развития почечной недостаточности. Исследование показало, что колистин был эффективным и безопасным для лечения неонатального сепсиса, вызванного *Acinetobacter* с множественной лекарственной устойчивостью.

Итак, с учётом растущей частоты появления полирезистентных штаммов, нельзя ограничиваться отдельными схемами лечения. Необходимо постоянно опираться на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики используемых препаратов. Кроме того, важно постоянно учитывать данные локального мониторинга этиологической структуры нозокомиальных инфекций в ОРИТ, антибиотикорезистентности проблемных патогенов.

В этой связи для оптимизации антибиотикотерапии у недоношенных новорождённых нами систематизированы режимы применения антибактериальных препаратов у этой группы детей в зависимости от гестационного возраста, массы тела и постконцептуального возраста [9-13] (табл. 1).

Выводы

Таким образом, лечение инфекционного процесса у недоношенных новорождённых представляет зачастую крайне сложную задачу, связанную как с анатомо-физиологической незрелостью макроорганизма, наличием фоновых состояний, так и недостаточными знаниями режима использования антибактериальных препаратов у детей разной степени недоношенности.

Проведение специальных исследований направленных на изучение фармакокинетики антибактериальных препаратов и их дозирования будет способствовать повышению эффективности и безопасности их лечения, а также снижению риска селекции резистентных штаммов.

Литература

1. Белобородова Н.В. Грампозитивные инфекции и опыт применения ванкомицина в интенсивной терапии новорождённых// Педиатрия. — 1997. — 13.
2. Pfizer.ZYVOX (linezolid) Label Information (PDF) (June 20, 2008)
3. Curr Opin Investig Drugs. 2003 Feb;4(2):149-55.Nilius AM. Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064-3537, USA. angela.nilius@abbott.com
4. Barbachyn MR, Ford CW (May 2003). «Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid». *Angewandte Chemie (International Edition in English)* 42 (18): 2010—23.
5. Herrmann DJ, Peppard WJ, Ledebner NA, Theesfeld ML, Weigelt JA, Buechel BJ (December 2008). «Linezolid for the treatment of drug-resistant infections». *Expert Review of Anti-infective Therapy* 6 (6): 825—48. 26
6. Go E.S., Urban C., Burns J., et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329-32.
7. Al-Lawama M, Aljbour H, Tanash A, Badran E. Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* in neonate. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016 Feb 12;15:8. doi: 10.1186/s12941-016-0126-4.
8. Британский национальный детский формуляр 2010-2011 г. bnfc.org.
9. Neofax 2011 Edition Edition by Thomson Reuters Clinical Editorial Staff ISBN: 978-1-56363-789-6.
10. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. 2013. — 896 с.
11. Российский национальный педиатрический формуляр Издатель: ГЭОТАР-Медиа. Авторы: Под ред. А.А. Баранова. Год 2009. К-во страниц 912.
12. Антимикробная терапия у детей по Нельсону. Главный редактор Дж. Брэдли, почетный редактор Дж. Нельсон. Ред. перевода А. И. Мазус, А. П. Продеус. 368 страниц. М. «Гранат», 2016.
13. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. — 2009.

Препарат	Возраст после рождения (дни, мес.)	Постконцентрационный возраст (недели); доза (мг/кг массы тела)		Примечания
		≤ 29	30–34	
Ампициллин	0–28 дней	50 мг/кг ч/з 12 ч	≥ 35	При тяжёлом течении инфекции доза может быть удвоена. Стартовая терапия у новорождённых, матери которых не имели отягощённого анамнеза.
	≥ 28 дней	50 мг/кг массы тела ч/з 8 ч		
	0–14 дней	50 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	50 мг/кг массы тела ч/з 8 ч	50 мг/кг ч/з 12 ч	
	0–7 дней		50 мг/кг массы тела ч/з 8 ч	
> 7 дней			50 мг/кг массы тела ч/з 8 ч	
Амоксициллин + клавуланат	0–3 мес.	30 мг/кг каждые 12 ч		Может вводиться струйно или в виде инфузии 30–40 мин.
	> 3 мес.	30 мг/кг (в пересчёте на весь препарат) каждые 8 ч		
	0–7 дней	в/в 75 мг/кг ч/з 12 ч		
Ампициллин + сульбактам	> 7 дней	в/в 50 мг/кг ч/з 8 ч		При лечении лагоденной флоры, чувствительной к сульбактаму расчёт проводить по сульбактаму.
	0–7 дней	50 мг/кг ч/з 12 часов		
Амоксициллин	1–3 нед.	50 мг/кг массы тела ч/з 8 ч		Детям в возрасте от 6 мес. до 3 лет; препарат выбора при лечении инфекций, ассоциированных с микоплазмами и уреоплазмами.
	> 1 мес.	50 мг/кг массы тела ч/з 6 ч		
		10 мг/кг массы тела перорально один раз в сут. в течение 5 дней		
Азитромицин off label		в/в 10 мг/кг один раз в сут. в течение 5 дней		Препарат резерва. При лечении инфекций, вызванных аэробными Гр- микроорганизмами.
	0–28 дней	в/в 30 мг/кг ч/з 12 ч		
	≥ 28 дней	в/в 30 мг/кг ч/з 8 ч		
	0–14 дней	в/в 30 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	в/в 30 мг/кг ч/з 8 ч	в/в 30 мг/кг ч/з 12 ч	
	0–7 дней		в/в 30 мг/кг ч/з 8 ч	
	> 7 дней		15 мг/кг ч/з 24 ч	
Амикацин	0–7 дней	18 мг/кг ч/з 48 ч	18 мг/кг ч/з 36 ч	В/в через инфузомат в течение 30 мин. Не смешивать с пенициллиновыми препаратами; контроль концентрации в сыворотке при курсе лечения более 48 ч; антибиотик резерва; используется в комбинации в цефалоспорины и карбапенемы при лечении инфекций, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>
	8–28 дней	15 мг/кг ч/з 36 ч	15 мг/кг ч/з 24 ч	
	> 28 дней	15 мг/кг ч/з 24 ч	15 мг/кг ч/з 24 ч	
	0–28 дней	15 мг/кг ч/з 24 ч	15 мг/кг ч/з 12 ч	
Ванкомицин*	0–28 дней	15 мг/кг ч/з 24 ч	15 мг/кг ч/з 12 ч	Внутрижелудочное введение – 5 мг/кг одномоментно ч/з день; <i>Clostridium difficile</i> инфекция:

Препарат	Возраст после рождения (дни, мес.)	Постконцептуальный возраст (недели); доза (мг/кг массы тела)		Примечания
		≤ 29	30-34 ≥ 35	
Гентамицин	> 28 дней	10 мг/кг ч/з 8 ч	10-15 мг/кг ч/з 8 ч	внутри дети 1 мес. – 5лет 5 мг/кг 4 раза в день до 10-14 дней (увеличивая до 10 мг/кг 4 раза в день если инфекция не отвечает и угрожает жизни). Лечение некротического энтероколита у новорождённых: внутрь новорождённые: 15 мг/кг 3 раза в день.
	0-7 дней	5 мг/кг ч/з 48 ч	4,5 мг/кг ч/з 36 ч	Препарат выбора при лечении инфекций, вызванных <i>Enterococcus faecalis</i> .
	8-28 дней	4 мг/кг ч/з 36 ч	4,5 мг/кг ч/з 24 ч	
	> 28 дней	4 мг/кг ч/з 24 ч		
Имипенем + циластатин* off label	> 1 нед	20 мг/кг ч/з 12 ч		Антибиотик резерва.
	1-3 нед	20 мг/кг ч/з 8 ч		
	> 3 нед	20 мг/кг ч/з 6 ч		
Клиндамицин*	0-28 дней	5-7,5 мг/кг ч/з 12 ч	10 мг/кг ч/з 12 ч	В/в через инфузомат в течение 30 мин. Инфузомат введения увеличивается при значительном нарушении функции печени.
	> 28 дней	5-7,5 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-14 дней	5-7,5 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	5-7,5 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-7 дней		5-7,5 мг/кг ч/з 12 ч	
	> 7 дней		5-7,5 мг/кг ч/з 8 ч	
Линезолид*	< 1 нед	10 мг/кг ч/з 12 ч	10 мг/кг ч/з 8 ч	Антибиотик резерва. Препарат выбора при лечении Гр+ инфекций, вызванных метициллин- и ванкомицин-резистентными стафилококками, резистентными к ванкомицину штаммами <i>Enterococcus faecium</i> .
	> 1 нед	10 мг/кг ч/з 8 ч		
Меропенем* off label	< 1 мес.	20 мг/кг ч/з 12 ч		При менингитах и инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> – 40 мг/кг ч/з 8 ч в виде 3-х часовой инфузии, пролонгация инфузия патенцирует бактерицидный эффект меропенема, может вводиться в/в струйно за 5 мин.
	> 1 мес.	20 мг/кг ч/з 8 ч		
Метронидазол	0-28 дней	7,5 мг/кг ч/з 48 ч	10 мг/кг ч/з 12 ч	Насыщающая доза: 15 мг/кг массы тела перорально или внутривенно через инфузомат в течение 60 мин. Поддерживающая доза: 7,5 мг/кг массы тела перорально или в/в капельно в течение 60 мин. Поддерживающая доза вводится через один стандартный интервал.
	> 28 дней	7,5 мг/кг ч/з 24 ч		
	0-14 дней	7,5 мг/кг ч/з 24 ч		
	> 14 дней	7,5 мг/кг ч/з 12 ч		
	0-7 дней	7,5 мг/кг ч/з 24 ч		
	> 7 дней		7,5 мг/кг ч/з 12 ч	Антибиотик резерва.
	0-7 дней	5 мг/кг ч/з 48 ч	4,5 мг/кг ч/з 36 ч	
Нетилимидин*	8-28 дней	4 мг/кг ч/з 36 ч	4,5 мг/кг ч/з 24 ч	Только при подтверждённом оксациллин-(метициллин-) чувствительном стафилококке.
	> 28 дней	4 мг/кг ч/з 24 ч		
	0-28 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		
Оксациллин	> 28 дней	25 мг/кг ч/з 8 ч		

Препарат	Возраст после рождения (дни, мес.)	Постконцентрационный возраст (недели); доза (мг/кг массы тела)		Примечания
		≤ 29	30-34	
Пенициллин	0-14 дней		≥ 35	При менингите 50 мг/кг массы тела в/в
	> 14 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		
	0-7 дней	25 мг/кг ч/з 8 ч		
	> 7 дней		25 мг/кг ч/з 12 ч	
Пиперацillin + тазобактам* off label	0-7 дней	25 тыс. ед. ч/з 12 ч		При менингите 50-75 тыс. ед. разовая доза.
	> 7 дней	25 тыс. ед. ч/з 12 ч		
	0-28 дней	25 тыс. ед. ч/з 8 ч		
	> 28 дней		25 тыс. ед. ч/з 8 ч	
	0-14 дней		25 тыс. ед. ч/з 6 ч	
Полимиксин В*	> 14 дней	50-100 мг/кг ч/з 12 ч		Антибиотик резерва.
	> 7 дней	50-100 мг/кг ч/з 12 ч		
	0-28 дней	50-100 мг/кг ч/з 8 ч		
	> 28 дней		50-100 мг/кг ч/з 12 ч	
	0-14 дней		50-100 мг/кг ч/з 8 ч	
Рифампицин*	> 1 мес.	1,5-2,5 мг/кг ч/з 12 ч в/в		Антибиотик резерва. Препарат для лечения полирезистентных инфекций.
	1 мес. - 2 года	для ингаляций через небулайзер в растворе: 500 тыс. ед. - 1 млн ед. ч/з 12 ч		
		Перорально: 10-20 мг/кг массы тела ч/з 24 ч. Можно давать во время кормления.		
		В/в: 5-10 мг/кг массы тела ч/з 12 ч через инфузомат в течение 30 мин.		
			75-100 мг/кг ч/з 12 ч	
Тикарциллин + клавуланат*	0-28 дней	75-100 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 28 дней	75-100 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-14 дней	75-100 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	75-100 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-7 дней		75-100 мг/кг ч/з 12 ч	
Триметоприм + сульфаметоксазол off label	> 7 дней		75-100 мг/кг ч/з 8 ч	
	Профилактика, инфекции мочеполовой системы: 8-12 мг/кг в сут. (по триметоприму) разделить на 2 введения (каждые 12 ч) в/в за 60 мин.			
	При пневмоцистной пневмонии дети 1 мес. - 18 лет: 60 мг/кг в сут. разделить на 2 введения (каждые 12 ч) внутривенно за 60 мин.;			
	вся суточная доза может быть альтернативно введена в 3-4 раза.			
Цефуроксим	0-7 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		Через инфузомат в течение 30 мин. или в/м.
	1-3 нед	25 мг/кг ч/з 8 ч	25-50 мг/кг ч/з 12 ч	
	> 3 нед	25 мг/кг ч/з 6 ч	25-50 мг/кг ч/з 8 ч	
	0-28 дней	50 мг/кг ч/з 12 ч	25-50 мг/кг ч/з 6 ч	
	> 28 дней	50 мг/кг ч/з 8 ч		
Цефотаксим	0-14 дней	50 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	50 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-7 дней		50 мг/кг ч/з 12 ч	
	> 7 дней		50 мг/кг ч/з 8 ч	
	> 45 дней		50 мг/кг ч/з 6 ч	
Цефтриаксон*	0-28 дней	30 мг/кг ч/з 12 ч		Доза удваивается при менингите и фебрильной нейтропении.
	> 28 дней	30 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-14 дней	30 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	30 мг/кг ч/з 8 ч		
	0-7 дней		30 мг/кг ч/з 12 ч	
Цефепим*	> 7 дней		30 мг/кг ч/з 8 ч	Через инфузомат в течение 30 мин. или в/м.
	< 14 дней		30 мг/кг ч/з 8 ч	
		30 мг/кг ч/з 12 ч (при менингите - 50 мг/кг)		
			30 мг/кг ч/з 12 ч	
			30 мг/кг ч/з 8 ч	

Препарат	Возраст после рождения (дни, мес.)	Постконцептуальный возраст (недели); доза (мг/кг массы тела)		Примечания
		≤ 29	30–34	
off label	> 14 дней	50 мг/кг ч/з 12 ч (при менингите – ч/з 8 ч)	≥ 35	
	> 45 нед гест.	30 мг/кг ч/з 6 ч		
Цефоперазон + сульбактам*	0–7 дней	40 мг/кг ч/з 12 ч		Макс. суточная доза 160 мг/кг.
	> 7 дней	40 мг/кг ч/з 6–12 ч		
Цефтриаксон		50 мг/кг ч/з 24 ч		Введение через инфузомат в течение 30 мин. Избегать назначения кальций-содержащих растворов или препаратов в пределах 48 ч от последнего введения цефтриаксона.
		при менингите – 100 мг/кг стартовая доза, далее – 80 мг/кг ч/з 24 ч		
Ципрофлоксацин* off label		5 мг/кг ч/з 12 ч (при менингите – 10 мг/кг ч/з 12 ч)		Препарат резерва; активен в отношении семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , без ангисингнойной активности.
	0–28 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 28 дней	25 мг/кг ч/з 8 ч		
	0–14 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 14 дней	25 мг/кг ч/з 8 ч		
Цефазолин	0–7 дней	25 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 7 дней	25 мг/кг ч/з 8 ч		
Эрганем* off label	> 3 мес.	15 мг/кг ч/з 12 ч		
			25 мг/кг ч/з 12 ч 25 мг/кг ч/з 8 ч	
Противогрибковые				
Амфотерицин В		0,5–1 мг/кг ч/з 24 ч в/в капельно в течение 2–6 ч		Необходимость изменения дозы в зависимости от функции почек возникает, только если концентрация креатинина сыворотки возрастает >0,4 мг/дл за период терапии; введение препарата приостанавливают на 2–5 дней. Глубокие микозы (повышается риск нефротоксичности); в/в 1 мг/г раз в день (начинать с тестовой дозы 100 мкг/кг, тестовая доза входит в общую дозу препарата); при необходимости увеличить до 3 мг/кг один раз в день; максимально 5 мг/кг один раз в день.
Амфотерицин В липидный комплекс		5–7 мг/кг ч/з 24 ч		
Амфотерицин В липосомальный		5–7 мг/кг ч/з 24 ч		
Флуконазол	0–28 дней	нагрузочная доза – 12 мг/кг, поддерживающая доза – 6 мг/кг ч/з 72 ч		Кандидоз полости рта: 1 день – 6 мг/кг, далее – 3 мг/кг ч/з 24 ч. Профилактика у детей с ЭНМТ в ОРИТ 3–6 мг/кг 1 раз в 72 ч.

Препарат	Возраст после рождения (дни, мес.)	Постконцептуальный возраст (недели); доза (мг/кг массы тела)		Примечания
		≤ 29	30–34	
	> 28 дней	6 мг/кг ч/з 48 ч	≥ 35	Профилактика грибковой инфекции новорождённые до 2 нед – 3–5 мг/кг каждые 72 ч. Новорождённые 2–4 нед 3–5 мг/кг каждые 48 ч. Лечение генерализованного кандидоза: 6–12 мг/кг/сут.
	0–14 дней	6 мг/кг ч/з 48 ч		
	> 14 дней	6 мг/кг ч/з 24 ч		
	0–7 дней		6 мг/кг ч/з 48 ч	
	> 7 дней		6 мг/кг ч/з 24 ч	
Микофунгин*	0–14 дней	6 мг/кг ч/з 24 ч	2–4 мг/кг ч/з 24 ч	Более высокие дозы должны применяться у самых незрелых новорожденных (менее 27 недель гестации, менее 14 дней постнатально), а также у больных с менингитом. Внутривенная инфузия шприцевым дозатором не менее, чем за 1 ч. Инвазивный кандидоз: новорождённые 2 мг/кг, если неадекватный ответ как минимум до 14 дней.
Вориконазол* off label	При приёме внутрь дети 2–12 лет: 200 мг каждые 12 ч; в/в дети 2–12 лет 7 мг/кг каждые 12 ч (уменьшить до 4 мг/кг каждые 12 ч если нет устойчивости, при положительной динамике).			
Каспофунгин* off label	25 мг/м ² (или около 2 мг/кг массы тела) каждые 24 ч в/в капельно в течение не менее 1 ч. Формула Мостеллера: ПППТ (м ²) = √ Рост (см) × Вес (кг) / 3 600 Нагрузочная доза = ПППТ (м ²) × 70 мг/м ²			
Противовирусные				
Ацикловир		10 мг/кг ч/з 12 ч	15 мг/кг ч/з 8 ч	Лечение простого герпеса: в/в Neopate 20 мг/кг каждые 8 ч до 14 дней (21 день при инфекции ЦНС). Ветрянка и Herpes Zoster: в/в 10–20 мг/кг каждые 8 ч по крайней мере 7 дней. Профилактика ветрянки после родов в/в 10 мг/кг каждые 8 ч пока серологические тесты покажут отсутствие вируса.
Ганцикловир		6 мг/кг ч/з 12 ч – 2 нед		В/в через инфузомат в течение 1 ч. При возобновлении курса лечения должен продолжаться минимум 6 нед. При значительной нейтропении (<500/мм ³) доза уменьшается в 2 раза.
Зидовудин	0–28 дней	1,5 мг/кг ч/з 12 ч		
	> 28 дней	1,5 мг/кг ч/з 8 ч		
	0–14 дней		1,5 мг/кг ч/з 12 ч	
	> 14 дней		1,5 мг/кг ч/з 8 ч	
Примечание: * – препараты резерва				

Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности и безопасности

Верлан Н.В., Ковальская Г.А., Жукова Д.Я., Кочкина Е.О., Солодухина О.А.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск

Резюме. В статье представлен обзор по проблеме взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) — одной из наиболее спорных тем, стоящей достаточно остро ввиду большого количества препаратов различных производителей на рынке. Специалисту, чтобы грамотно решить вопрос о возможности взаимозаменяемости оригинального препарата и дженерика, необходимы данные о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности каждого дженерика оригинальному ЛС. Для проведения фармакотерапии в клинических условиях нужны сведения о сравнительной терапевтической эффективности и переносимости дженерических ЛС оригинальному препарату, полученные в результате исследований, выполненных по жёстко регламентированному протоколу.

Ключевые слова: оригинальное лекарство, дженерик, эквивалентность, взаимозаменяемость, эффективность, безопасность

The interchangeability of drugs from line items of pharmaceutical compliance and clinical efficiency and safety

Verlan N.V., Kovalskaya G.A., Zhukova D.Ya., Kochkina E.O., Solodukhina O.A.

Irkutsk state medical academy of continuing education, Russian Federation, Irkutsk

Abstract. Questions of replacement of original medicines with generic are discussed. The sintesation of identical medicine is a complex challenge from the technological point of view. It is caused by distinctions in production of substances, influence of the variable pharmaceutical factors giving change of the size of particles, a different amorphous forms, a deviation of structure and quantitative content of impurity. Auxiliary substantiation characteristics of a production process of ready dosage forms matter. Data on pharmacokinetic equivalence of each generic to original are necessary. For carrying out pharmacotherapy original medicine which receive as a result of the researches executed under the regulated protocol needs data on comparative therapeutic efficiency and shipping the generic of drugs.

Keywords: original medicine, generic, equivalence, interchangeability, efficiency, safety

Автор, ответственный за переписку:

Солодухина Ольга Алексеевна — ассистент кафедры клинической фармакологии ИГМАПО, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. +79148985076; e-mail: olgasolod@yandex.com

Количество ЛС, находящихся в распоряжении врачей, в настоящее время измеряется десятками и даже сотнями тысяч. В нашей стране зарегистрированы и внесены в Государственный реестр около 3000 ЛС, а общее количество препаратов и различных их комбинаций в разных странах превышает 200 000. Число ЛС особенно быстро возросло за последние годы. Ещё 20–30 лет тому назад 60–80% применяемых в настоящее время препаратов не были известны или их не использовали. Ежегодно список ЛС пополняется на 200–300 единиц; вместе с тем ежегодно исключается из списка разрешённых для клинического применения около 100–200 препаратов, чаще всего по причине высокой токсичности.

Отличительной чертой современного фармацевтического рынка России является преобладание дженерических ЛС как импортного, так и отечественного производства. По доле сегмента воспроизведённых препаратов (более 80%) Россия занимает третье место в мире после Китая и Индии. По оценке международных аналитиков объём продаж дженерических ЛС в развитых странах ограничивается законодательно и составляет в США — 12%, в Японии — 30%, в ФРГ — 35%, во Франции — 50%, в Великобритании — 55%.

При недостатке финансовых ресурсов в системах государственного и страхового финансирования медицинской помощи и дороговизне оригинальных

лекарственных средств, все чаще используются более дешёвые дженерические ЛС. Эффективность политики дженерических замен зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. В последние годы в различных странах мира всё чаще поднимается вопрос о «скрытой стоимости дженериков». В официальных материалах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркивалась необходимость доказывать качество дженериков при их регистрации и представлять документы, подтверждающие, что препарат произведён с соблюдением принципов Належающей производственной практики (GMP), соответствует критериям качества, снабжён адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным.

При назначении дженерических ЛС врач «*a priori*» рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность оригинальному лекарственному средству, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических предрегистрационных исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и при постмаркетинговом мониторинге безопасности [1—4].

Но, как показывает клиническая практика, оригиналы и дженерики существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» установлен порядок производства и контроля качества ЛС, определены основные оценочные критерии ЛС (качество, эффективность и безопасность), а также сформулированы основные термины и понятия в сфере обращения ЛС. ВОЗ, Федеральным агентством США по пищевым продуктам и медикаментам (FDA) принято определение, отражающее основные особенности обращения данных препаратов.

Оригинальный препарат (инновационный препарат, «бренд») — *впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований ЛС, активные ингредиенты которого защищены патентом на определённый срок (обычно 12—20 лет).*

Отличительные характеристики оригинальных препаратов:

- высокие показатели качества, эффективности и безопасности;
- патентование химической формулы, методов синтеза и производства;
- полный спектр доклинических и клинических исследований;
- информативная инструкция;
- производство осуществляется только по правилам GMP;
- высокая стоимость за упаковку.

Разрабатываются и производятся оригинальные ЛС ведущими фармацевтическими компаниями стран Западной Европы, США и Японии, иногда Центральной и Восточной Европы.

Единственным недостатком оригинальных ЛС является их высокая стоимость, в которой 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом новой субстанции, 80% — на его последующее экспериментальное и клиническое изучение, а также расходы на производство по стандарту GMP, затраты на обучение врачей и провизоров, на мониторинг эффективности и безопасности в начальной стадии продвижения на фармацевтический рынок и на маркетинг.

В мире зарегистрировано около 500 производителей инновационных лекарственных средств, они производятся в странах высокого уровня промышленного и социального развития, чётко взаимодействуют между собой и придерживаются единых правил в своей деятельности.

По истечении срока патентной защиты любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального препарата, т.е. создать дженерик. Создание дженериков существенно менее затратное, чем разработка оригинального препарата, поскольку стоимость не включает расходы, связанные с длительными экспериментальными и клиническими испытаниями.

Дженерический (генерический) препарат — *воспроизведённое лекарственное средство, взаимозаменяемое с его патентованным аналогом (оригинальным препаратом) и выведенное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала.*

Отличительные характеристики дженерических препаратов:

- копирование оригинального препарата, т.к. фирма-патентообладатель передаёт неполное досье на оригинал;
- как правило, более низкие показатели качества, эффективности и безопасности;
- появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата;
- отсутствие доклинических и клинических исследований;
- как правило, малоинформативная инструкция (за исключением ЛС высокого уровня качества, эффективности и безопасности);
- допускается в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращённого объёма и данных биоэквивалентности;
- производство не всегда осуществляется по правилам GMP;
- невысокая стоимость за упаковку.

Формальные требования для производства оригинальных и дженерических ЛС должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам

GMP, которые в международном масштабе регламентируют жёсткие стандарты организации производства и контроля качества ЛС, включая производственные помещения, оборудование, сырьё, персонал, методы контроля и т.д.

Дженериковая компания выпускает препараты по собственной технологии, поскольку фирмаразработчик этого ЛС, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества, а секреты производства тщательно охраняет независимо от патента и передаёт только при заключении лицензионного договора. Кроме того, при производстве дженериков предприятия используют субстанции, вспомогательные вещества, упаковочные материалы различного происхождения, производственное оборудование и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам от оригинальных препаратов. Кроме того, и качество дженериков неодинаково и зависит от уровня производства.

Дженерические препараты производятся фармацевтическими предприятиями стран Центральной и Восточной Европы, Азии, Латинской Америки, СНГ. Производителей дженериков во всём мире насчитывается несколько десятков тысяч, они функционируют в совершенно различных экономических и регуляторных условиях — от США до стран, не имеющих контрольно-разрешительной системы, и действуют чаще всего разрозненно.

Дженерические ЛС имеют широкое распространение во всем мире, что является требованием времени и позволяет значительно снизить расходы на ЛС, достигающие в некоторых странах 30–40% от общего бюджета здравоохранения. Дженериковые замены рекомендуют ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся разработкой системы рационального использования ЛС.

С точки зрения фармакоэкономики меньшая цена дженерического ЛС ещё не является гарантией снижения стоимости лечения. Для того чтобы доказать фармакоэкономические преимущества дженерика нужно, прежде всего, доказать его сопоставимость с оригинальным препаратом как по критериям количественного и качественного состава фармацевтической субстанции, так и по критериям терапевтической эффективности и безопасности. Таким образом, встаёт вопрос о качестве дженериков. Проблема качества дженериков существует практически повсеместно в мире, однако в России она приобретает особую актуальность по целому ряду причин. Одна из основных — отсутствие ограничения на регистрацию дженериков. В результате их количество по одной и той же субстанции исчисляется десятками и даже сотнями. Именно рынок дженериков порождает огромное количество

синонимов и проблему ранжирования их по качеству и выбора. В ряде стран с развитой системой контроля качества, эффективности и безопасности ЛС число дженериков инновационного препарата в большинстве случаев не превышает 4–5. В России же отдельные оригинальные препараты имеют значительное количество копий. Зарегистрировано около 100 дженериков нифедипина, атенолола и ципрофлоксацина, около 50 — нитроглицерина, ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, а число комбинированных дженериков двух последних ЛС превышает три сотни наименований.

Существуют и другие причины проблем с дженериками. Так, отсутствует сертификация фармацевтических субстанций, нет базы данных по качеству дженериков, которые могли бы оказать неоценимую помощь практикующему врачу. В настоящее время отсутствует база данных о качестве, эффективности и безопасности оригинальных и дженерических ЛС, поэтому их правильная оценка и выбор оптимального варианта вызывают затруднения у специалистов. Клинические исследования дженериков, как правило, являются открытыми, неконтролируемыми и непродолжительными. Проведение рандомизированных, сравнительных исследований между многочисленными дженериками, находящимися на фармацевтическом рынке России, практически невозможно в связи с незаинтересованностью в их проведении большинства производителей.

Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинальных ЛС и дженерических ЛС, давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным, в других, напротив, выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком. Необходимо, чтобы о качестве дженериков были осведомлены не только специалисты, но и конечный потребитель — пациент. Это повысило бы комплаентность, придало пациенту уверенности в положительном прогнозе лечения [7, 8].

Кроме того, несовершенство действующего законодательства негативно отражается на лекарственном обеспечении фармацевтических и, особенно, медицинских организаций. В условиях дефицита финансовых средств основным критерием доступности ЛС является их стоимость, что может быть фактором риска приобретения и использования неэффективных и опасных ЛС.

С 1 июля 2013 г. в силу вступил приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175 н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения». С этого момента лечащий врач в РФ в выданном рецеп-

те обязан указывать только международное непатентованное наименование (МНН), а не торговое наименование препарата. Если раньше в выборе конкретного препарата определяющую роль могла играть лояльность лечащего врача к тому или иному ЛС, то сегодня этим фактором становятся личные предпочтения покупателя наряду с рекомендациями специалиста аптеки.

В настоящее время при оценке качества, эффективности и безопасности ЛС используются следующие виды эквивалентности: фармацевтическая эквивалентность, биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

Фармацевтическая эквивалентность. Согласно определению ВОЗ, лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов качества и предназначены для одного пути введения.

Оценка фармацевтической эквивалентности сводится не только к идентичности молекул субстанций, но и касается таких аспектов, как организация и контроль качества производства (стандарт GMP), инструкция по применению, этикетирование [10].

Биологическая или фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность). Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биологическую доступность (БД), т.е. скорость и степень всасывания, при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

Допускаются различия по показателю БД до 15—20%, т.е. между оригинальным и воспроизведёнными препаратами в ряде случаев возможны весьма существенные отличия по ряду фармакокинетических параметров (всасывание, распределение, метаболизм, выведение). В современных инструкциях по медицинскому применению ЛС информация о параметрах БД чаще всего «уравнивает в правах» оригинальное ЛС и дженерики и не даёт представления об их терапевтической эквивалентности и реальной взаимозаменяемости. Сравнительные исследования клинической эффективности оригинального флуконазола и дженериков показали, что из 30 копий флуконазола, существующих на российском рынке, дифлюкан (оригинальный флуконазол) в отношении *S. albicans* в 2—4 раза эффективнее дженерических препаратов (эффект 1 капсулы дифлюкана равен эффекту 2—4 капсул дженериков). Активность дженериков в отноше-

нии изолятов кандид из изучаемого биоматериала составила 40—50% от активности оригинального флуконазола. Кроме того, частота рецидивов после лечения брендовым и дженерическими препаратами составила 7,4 и 17,4%, соответственно [8].

Отклонение средней БД в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супердженерика») также может быть связано с серьёзными проблемами, в первую очередь с тяжестью и частотой развития НПР, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Наличие данных о биоэквивалентности дженерика остаётся главным условием его регистрации, но при этом не гарантирует его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Реальная ситуация, сложившаяся с оценкой биоэквивалентности, требует ужесточения и расширения требований к фармакокинетическим исследованиям: обязательно изучение на российской популяции, определение параметров при длительном применении, исследование связи «доза — концентрация — эффект». Планируемое в ближайшие годы уменьшение различий в параметрах с 15—20% до 10—15% позволит уменьшить число «низкосортных» дженериков [6, 14, 15].

Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального ЛС и дженериков в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия: биоэквивалентность изучается на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных; не все препараты, особенно обладающие токсичностью, как, например, противоопухолевые средства, можно проверять на здоровых людях, нанося ущерб их здоровью. Чаще всего изучаются разовые дозы препарата; не всегда определяются метаболиты, в том числе фармакологически активные; изучается только основное активное вещество, хотя наполнители могут влиять на эффективность и безопасность; не оценивается наличие посторонних примесей; существует условность самих критериев биоэквивалентности.

Несмотря на то, что данные о биоэквивалентности оригинальному препарату определяют для любого дженерика, поскольку являются необходимым условием его регистрации, они практически недоступны клиницисту. В любом справочнике лекарственных препаратов, предназначенных для практических врачей, содержится достаточно полная информация о дженерическом ЛС, но при этом отсутствует информация о терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [9].

Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же фармацевтическую субстанцию, и по результатам клинических исследований, обладает такой же

эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены. В части установления требований к терапевтической эквивалентности наиболее обоснованным и проработанным является подход FDA. Так, FDA довольно конкретно описывает все условия терапевтической эквивалентности [5]. Лекарственные препараты должны:

- 1) быть разрешены к применению как эффективные и безопасные;
- 2) являться фармацевтически эквивалентными;
- 3) являться биоэквивалентными;
- 4) иметь надлежащую инструкцию;
- 5) производиться в соответствии с GMP.

Клиническая практика показала, что ЛС, содержащие одни и те же субстанции в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте, и выраженности вызываемых ими НПР [2, 12]. Например, в кардиологической практике, известны факты повышения частоты рецидивов фибрилляции предсердий при замене оригинального амиодарона на дженерики и увеличения процента госпитализации пациентов по поводу НПР при их использовании.

Зачастую «дешевизна» дженерика оборачивается для пациента ещё большими дополнительными тратами на использование большей дозировки малоэффективного дженерика, лечение нежелательных побочных эффектов и компенсации более тяжёлого клинического состояния.

Проблема взаимозаменяемости ЛС — одна из наиболее спорных тем, и стоит она достаточно остро ввиду большого количества препаратов различных производителей на рынке. Дженерик полезен и пациенту, и здравоохранению, если он полностью эквивалентен оригинальному препарату и обладает при этом лучшими фармакоэкономическими характеристиками.

По определению ВОЗ, взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат, который является терапевтически эквивалентным при сопоставлении с препаратом сравнения и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике. Соответствие эффективности и безопасности инновационного и воспроизведённого лекарства обеспечивает их взаимозаменяемость в клинической практике, т.е. терапевтическую эквивалентность.

Особое внимание следует обратить на то, что не всегда препаратом сравнения должен быть оригинальный препарат, это может быть и дженерический препарат, показавший высокий терапевтический эффект или доказавший терапевтическую эквивалентность при сравнении с оригинальным ЛС.

На сегодняшний день проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков и дженериков между собой ещё плохо изучена, поэтому специалисты ВОЗ рекомендуют подразделять дженерические ЛС на две категории:

Категория А (код А) — препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения. Код «А» присваивается дженерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия биоэквивалентности от оригинала не более 3—4%. Дженерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному ЛС по финансовым соображениям.

Категория В (код В) — дженерики, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Дженерическое ЛС с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому дженерику с кодом «А».

Кроме того, FDA издаёт важный документ, имеющий официальное название «Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations», которое можно перевести примерно как «Разрешённые к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности». Коротко этот документ принято называть «Оранжевой книгой». В США подобная классификация дженерических ЛС публикуется и находится в свободном доступе в ежегодных справочниках и на сайте FDA («OrangeBook» — <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>).

Действительно, если лекарственные средства производятся не по стандартам GMP, они не могут быть однородными от серии к серии. И это сказывается на всех параметрах препарата: на качестве, эффективности и безопасности. Поэтому доказанная терапевтическая эквивалентность для одной серии не будет означать, что вся продукция в последующем будет соответствовать её стандартам.

Таким образом, в «Оранжевой книге» для каждого лекарства конкретного производителя в определённой его форме и дозировке приводится соответствующий код терапевтической эквивалентности, который может служить ориентиром при замене одного препарата на другой. При этом их терапевтическую эквивалентность необходимо доказывать для каждого конкретного препарата каждого конкретного производителя и в каждом конкретном случае.

В настоящее время стандарт GMP внедрён лишь на относительно небольшом количестве отече-

ственных фармацевтических предприятий; в стране зарегистрировано достаточно много препаратов зарубежных производителей, на заводах которых не внедрены правила GMP. И, безусловно, наиболее простым решением проблемы эффективного и безопасного лечения был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных дженериков с достаточным информационным оснащением, поскольку для практикующего врача большое значение имеет наличие полной и объективной информации о ЛС.

Для лечащего врача очень важно иметь источник достоверной информации о ЛС, в том числе о том, какой препарат является оригинальным, а какой дженерик относится к группе «А» и является качественным, а какой к группе «В» и не может быть заменой оригинальному ЛС и более качественному дженерику.

В России такой классификации нет, поэтому ориентироваться в выборе дженериков крайне сложно. В настоящее время наши врачи не имеют информации о том, какое торговое наименование соответствует оригинальному препарату, а какое дженерическому, необходим справочник ЛС, где это было бы указано. Врачей необходимо обеспечивать непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС. Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране недостаточно ориентируются в проблеме дженерической замены [1, 2].

Каждый специалист, чтобы грамотно решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального препарата, должен иметь следующие сведения:

- чёткое название оригинального ЛС и перечень его дженериков (встречается в специальных справочниках крайне редко);
- данные фармацевтической и биоэквивалентности каждого дженерика оригинальному ЛС;
- данные о сравнительной терапевтической эквивалентности дженерических ЛС оригинальному препарату, полученные в результате исследования на небольших группах пациентов, выполненных по жёстко регламентированному протоколу.

Данные проблемы вызывают у специалистов неуверенность во взаимозаменяемости оригинальных и дженерических ЛС, также определяют субъ-

ективизм выбора конкретного ЛС и зависимость от информации, полученной во время проведения рекламных кампаний или административных решений.

В итоге проблема выбора эффективного и безопасного ЛС стоит по-прежнему остро. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных ЛС позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

Результаты проведённых в последние годы исследований по сравнению оригинальных препаратов и дженериков подтверждают, что их составы серьёзно различаются. Существует несколько причин терапевтической неэквивалентности оригинальных и дженерических ЛС, связанных с производством препаратов: качество субстанций, качество и количество вспомогательных веществ, изменение технологических процессов, оборудование разного уровня, упаковочные материалы и хранение лекарственных препаратов.

Создание идентичного лекарственного препарата представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения. Это обусловлено различиями в производстве субстанций, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, различиями состава и количественного содержания примесей, а также различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых лекарственных форм, т.е. влиянием переменных фармацевтических факторов. Фармацевтические факторы не связаны с физиологическими особенностями организма человека, но могут существенно изменить эффективность и безопасность ЛС [11, 13]. Дженерические ЛС имеют широкое распространение во всём мире, что является требованием времени и позволяет значительно снизить расходы на ЛС. Дженериковые замены рекомендуют ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся разработкой системы рационального использования ЛС. Но для решения вопроса о взаимозаменяемости лекарств необходимо проведение большой работы для устранения проблем, связанных с регулированием соответствия дженериков оригинальным препаратам.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств с позиции клинического фармаколога. Вестник НЦЭСМП. 2007; 1: 12—17.
2. Верлан Н.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Убеева И.П. Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии: монография — Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014; 132.
3. Давыдова К.С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Фармация. 2011; 3: 51—54.
4. Давыдова К.С., Шохин И.Е. и др. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств. Ремедиум. 2010; 7: 16—39.
5. Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика), как ее доказать? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (2): 241—245.
6. Малащенко Е.А. Условия изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств согласно базе данных (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 3: 76—79.
7. Марцевич Ю.С., Кутищенко Н.П. и др. Оригинальные препараты и дженерики в лечении больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8 (4): 2—7.
8. Раменская Г.В., Савченко А.Ю. и др. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости дженерических лекарственных средств. Медицинский альманах. 2011; 2 (15): 40—42.
9. Рейхарт Д.В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. Фармация. 2010; 3: 5—8.
10. Списер, Ж.-М. Европейская система допуска активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ к использованию в производстве лекарственных средств. Вестник Росздравнадзора. 2010; 6: 26—29.
11. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Российский Медицинский Журнал. 2008; 5 (16): 30—35.
12. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблемы дженерической замены: плюсы и минусы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 1: 63—68.
13. Чекулдаева Л.Е., Обухова С.В. и др. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ — эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (4): 2—7.
14. Carrillo Norte JA PostigoMota S. Generic drugs: we must cut pharmaceutical spending but undertaking drug quality. Rev Enferm. 2012; 35 (2): 10—19.
15. Hua Z. Lawrence. Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations. Amer. Pharm. Rev. 2010; 6: 1—4.

Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки

Зайцева О.Е.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Резюме. О доказанной возможности профилировать возникновение дефектов нервной трубки (ДНТ) плода приёмом фолиевой кислоты в околоконцептуальный период известно около 30 лет. Эффекта от назначения фолиевой кислоты для профилактики ДНТ можно ожидать только тогда, когда возможным условием для этих врождённых пороков развития явился фолатный дефицит. Для его диагностики Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены биомаркеры — концентрация фолата в эритроцитах, концентрации фолата и гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты. Несмотря на то, что во время беременности фолиевую кислоту следует применять только в случае явной необходимости, в настоящее время этот «женский витамин» «вслепую» тотально назначается беременным или используется ими для самолечения, нередко в комбинации монопрепарата фолиевой кислоты с поливитаминными добавками, также содержащими фолиевую кислоту, что в итоге суммируется в дозы, превышающие верхний допустимый уровень потребления для человека. Избыточное потребление фолиевой кислоты беременными женщинами, наряду с сокращением случаев ДНТ и ростом концентрации фолата в крови, повышает риски эпигенетических эффектов этого витамина для потомства. Цель практических рекомендаций — повышение информированности врачей о наиболее распространённых причинах дефицита фолата, возможности рутинного использования биомаркеров фолатного статуса в качестве терапевтического лекарственного мониторинга при использовании фолиевой кислоты для профилактики ДНТ, в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах, и руководящими принципами ВОЗ (2015).

Ключевые слова: дефицит фолата, беременность, дефекты нервной трубки, фолиевая кислота, биомаркеры фолатного статуса

Possibilities of therapeutic drug monitoring during folic acid supplementation for prevention of neural tube defects

Zaytseva O.E.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Abstract. Periconceptional folic acid (FA) supplementation for prevention of neural tube defects (NTD) used around 30 years. The effect of FA using for prevention of NTD expected only in case of folate deficiency. The World Health Organization (WHO) identified biomarkers of folate status. The concentrations of serum and red blood cells folate, plasma concentration of homocysteine have potential for therapeutic drug monitoring during FA supplementation. FA should be intake only if it needed clearly in pregnancy. Pregnant women often exceed the tolerable upper intake level of FA. Maternal excessive intake of FA during pregnancy increases risks of epigenetics effects for offspring. The aim of the practical recommendations is to increase awareness among physicians about the most common causes of folate deficiency, the possibility of routine use of biomarkers of folate status, as therapeutic drug monitoring during FA supplementation for prevention of NTD, in accordance with the data of evidence based medicine and WHO guidelines (2015).

Keywords: folate deficiency, pregnancy, neural tube defects, folic acid, biomarkers of folate status

Автор, ответственный за переписку:

Зайцева Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент курса клинической фармакологии кафедры фармакологии №1 Башкирского государственного медицинского университета; Адрес: 450001, г. Уфа, ул. Бабушкина, д. 19, кв. 89; тел. +7 (927) 333-99-69; e-mail: olamz@mail.ru

Введение

Несмотря на то что о возможности профилировать возникновение дефектов нервной трубки (ДНТ) плода приёмом фолиевой кислоты в околоконцептуальный период известно около 30 лет, в типовой клинико-фармакологической статье этого лекарственного средства данного показания нет [1-6]. Показаниями к применению фолиевой кислоты являются профилактика и лечение состояний, которые обусловлены или сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты: лечение анемий, развивающихся на фоне дефицита фолиевой кислоты: макроцитарной гиперхромной анемии, анемии и лейкопении, вызванных лекарственными средствами и ионизирующей радиацией; анемий, связанных с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции [7]. Таким образом, эффект от назначения фолиевой кислоты для профилактики ДНТ плода можно ожидать только при условии возникновения этих врождённых пороков развития (ВПР) на фоне дефицита фолата у будущей матери. Для его диагностики Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены биомаркеры — концентрация фолата в эритроцитах, концентрации фолата и гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты [5, 8].

Врачи, курирующие состояние женщины на этапах планирования беременности и первых месяцах гестации, не всегда дифференцированно подходят к назначению фолиевой кислоты в каждом конкретном клиническом случае. Некоторые из них не имеют чёткого представления о своевременности назначения фолиевой кислоты, оптимальной продолжительности её приёма, адекватной дозе для первичной и вторичной профилактики ДНТ плода в зависимости от имеющихся в анамнезе у беременной заболеваний внутренних органов, принимаемых лекарственных препаратов и их взаимодействий, полиморфизмов генов фолатного цикла. Врачебные назначения в основном сфокусированы на восполнении «заведомо существующего» у женщины дефицита фолата без предварительного поиска его причин и оценки фолатного статуса. В настоящее время этот «женский витамин» «вслепую» тотально назначается беременным или используется ими для самолечения, нередко в комбинации монопрепарата фолиевой кислоты с поливитаминными добавками, также содержащими фолиевую кислоту, что в итоге суммируется в дозы, превышающие верхний допустимый уровень потребления для человека.

Материнское воздействие диетическими факторами, включая фолиевую кислоту, во время беременности может влиять на эмбриональное разви-

тие и тем самым модулировать фенотип потомства через эпигенетическое программирование [3, 4, 9, 10-12]. В связи с этим, медицинская общественность во всем мире обеспокоена отдалёнными последствиями для потомства, обусловленными избыточным потреблением синтетической фолиевой кислоты беременными [3, 4].

Цель практических рекомендаций — повышение информированности врачей о наиболее распространённых причинах дефицита фолата, возможности рутинного использования биомаркеров фолатного статуса в качестве терапевтического лекарственного мониторинга при использовании фолиевой кислоты для профилактики ДНТ, в соответствии с данными медицины, основанной на доказательствах, и руководящими принципами ВОЗ (2015).

Терминология

Фолат — является общим термином для обозначения водорастворимого витамина группы В (В₉, В₁₂), важнейшего микронутриента для жизнедеятельности человека. Фолат включает в себя 2 формы: встречающуюся в природе, в натуральных пищевых продуктах, форму витамина — натуральный пищевой фолат (pteroylpolyglutamates), а также искусственное вещество, его синтетическую форму — фолиевую кислоту (pteroylmonoglutamic acid), которая редко естественным образом содержится в пищевых продуктах, но она используется в пищевых добавках для саплементации (в составе моно- и поливитаминных лекарственных препаратов, БАДов) и для программ пищевой фортификации (в витаминизированных=обогащённых=фортификационных) продуктах питания [13]. Фолиевая кислота — наиболее окисленная и стабильная форма фолата.

Этиология дефицита фолата

Фолат крайне важен для нормального роста и деления клеток. Он в качестве кофермента участвует в метаболизме пуриновых и пиримидиновых оснований, amino- и нуклеиновых кислот, имеет решающее значение для синтеза, репарации и метилирования ДНК [1, 3, 14, 15]. Растущее количество данных свидетельствует о потенциальной двойной модуляторной роли фолата для здоровья и болезни, где как неадекватное, так и избыточное потребление фолата ассоциируется с нежелательными последствиями [16]. При дефиците этого микронутриента происходит торможение роста и деления клеток, особенно в быстро пролиферирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника и др. [2, 17]. Дефицит фолата, как правило, возникает из-за недостаточного потребления или достаточного потребления в соче-

тании с: нарушением всасывания потребленного фолата из-за инфекции, болезни, или воспаления (например, в виду сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта); изменением скорости его метаболизма из-за полиморфизма генов фолатного цикла, лекарственных взаимодействий; ускоренной экскрецией фолата, а также при увеличении в нём потребности, и особенно часто, при сочетании этих условий (табл. 1) [2, 18-25].

Основной причиной дефицита фолата является недостаточное потребление продуктов с повышенным содержанием этого важнейшего микронутриента. Для стран с низким экономическим уровнем развития к этому состоянию в основном приводит недоедание. По этой причине дефициты микронутриентов часто называют «скрытым голодом» [2]. Дефицит отдельного микронутриента редко встречается в одиночку, часто он сосуществует в комбинации с дефицитом других микронутриентов, что

создает определённые трудности в их диагностике [2, 26]. Например, сосуществование дефицитов железа и витамина В₁₂ может помешать диагностике дефицита фолата [13]. В развитых странах дефицит фолата существует у лиц, живущих за чертой бедности, и у людей, по разным причинам ограничивающих свой рацион — соблюдающих различные разгрузочные диеты, страдающих никотиновой и/или алкогольной зависимостями [26]. Например, дефицит фолата, ассоциированный с хроническим алкоголизмом, обусловлен скудным диетическим питанием, кишечной мальабсорбцией, нарушенным поглощением печени со сниженным запасом эндогенного фолата и повышенной почечной экскрецией [18].

Примером возросшей потребности организма в фолате, приводящих к относительной фолатной недостаточности, является беременность. Дефицит фолата у беременных может развиваться даже при

Таблица 1

Условия, способствующие возникновению дефицита фолата

Состояния человека, способствующие возникновению дефицита фолата	Приём лекарственных средств
<p>Недостаточное потребление продуктов, с богатым содержанием фолата</p> <p>Беременность и кормление грудью</p> <p>Частые беременности</p> <p>Многплодная беременность</p> <p>Кормление грудью более, чем одного ребенка</p> <p>Подростковый возраст</p> <p>Хроническое потребление алкоголя</p> <p>Табакокурение</p> <p>Избыточное потребление кофеин-содержащих напитков (кофе, чай и т.п.)</p> <p>Макроцитарная анемия</p> <p>Болезни печени</p> <p>Пациенты, находящиеся на лечении программным гемодиализом</p> <p>Ожирение</p> <p>Сахарный диабет 1-го и 2-го типов</p> <p>Синдром мальабсорбции на фоне заболеваний кишечника (обширные воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), тропическая спру, целиакия, генетически детерминированное хроническое воспалительное состояние кишечника с участием глютен-чувствительной энтеропатии)</p> <p>Принадлежность к этническим группам высокого риска (например, сикхи, кельты, северные китайцы)</p> <p>Наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, особенно <i>MTHFR 677 CT</i></p> <p>Злокачественные новообразования (лейкоз, лимфома, колоректальный рак, рак предстательной и молочной желез)</p>	<p>Очень больших терапевтических доз нестероидных противовоспалительных препаратов (например, 3 900 мг/сут): аспирин, ибупрофен и ацетаминофен;</p> <p>Противосудорожных лекарственных средств: дифенилгидантоина, фенобарбитала, фенитоина, примидона, карбамазепина, вальпроата, этосуксимида;</p> <p>Метотрексата;</p> <p>Аминоптерина и других птериновых производных;</p> <p>Пириметамина;</p> <p>Триамтерена;</p> <p>Триметоприма;</p> <p>Сульфасалазина;</p> <p>Пеметрекседа;</p> <p>Нитрофурантоина;</p> <p>Хлорамфеникола;</p> <p>Полимиксинов;</p> <p>Тетрациклинов;</p> <p>Оральных контрацептивов</p>

нормальном поступлении с пищей витамина — вследствие интенсификации обменных процессов в организме матери, для поддержания спроса на быструю репликацию и рост клеток плода [26]. Предполагается, что во время беременности, концентрации материнского фолата падают на 50%, по сравнению с концентрациями до беременности [4]. По данным НИИ питания РАМН, у 77% беременных женщин в РФ имеется дефицит фолата [26]. В период беременности гиповитаминоз фолата может стать причиной развития макроцитарной анемии, преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии, самопроизвольного аборта, гипотрофии и ДНТ плода [1, 3, 6, 8, 15, 17, 18, 27].

Дефекты нервной трубки и фолатный статус

Дефекты нервной трубки — группа ВПР центральной нервной системы (ЦНС) плода, вызванные неспособностью эмбриональной нервной трубки закрыться в сроки от 21 до 28 дней после зачатия [8, 28]. ДНТ в диапазоне от анэнцефалии, энцефалоцеле до расщелины позвоночника (*spina bifida*), значительно варьируют по степени тяжести и вызываемым эффектам [29]. Анэнцефалия неизменно ассоциируется с летальностью в виде мёртворождения, неонатальной смерти или иногда постнеонатальной смерти. С энцефалоцеле и расщелиной позвоночника могут быть связаны неонатальная или младенческая смертность, а также часто тяжёлые функциональные нарушения, например, паралич нижних конечностей, недержание мочи, судороги и частые инфекции ЦНС [29]. Даже после хирургического вмешательства (закрытия дефекта позвоночника и установки вентрикуло-перитонеальных шунтов), расщелина позвоночника связана с преждевременной смертностью и высокой степенью инвалидности [28].

Эпидемиологические исследования указывают на то, что большинство случаев ДНТ — это приобретенные или унаследованные ДНТ с мультифакториальным паттерном влияния во время беременности генетических факторов и факторов внешней среды [15]. При оценке ДНТ необходимо дифференцировать так называемые изолированные и множественно-синдромные случаи [30]. Изолированные ДНТ не связаны с другими врождёнными аномалиями, в то время как множественно-синдромные ДНТ имеют сочетание с одной или несколькими врождёнными аномалиями одновременно (например, ДНТ + заячья губа + полидактилия). Множественно-синдромные случаи ДНТ вызваны специфической этиологией: хромосомными абберациями (например, трисомия 13), мутантными основными генами (например, синдром Meckel-Gruber с аутосомно рецессивным насле-

дованием) и тератогенами (например, вальпроат натрия). Стоит отметить, что множественно-синдромные ДНТ составляют около 10% всех случаев ДНТ, в основном, для ДНТ характерно изолированное проявление [30]. Наиболее единичные случаи ДНТ имеют многофакторное происхождение, т.е. полигенную предрасположенность при взаимодействии с внешними факторами окружающей среды, которые могут вызвать или предотвратить эту генетическую предрасположенность [30]. О наличии генетической предрасположенности следует предполагать при повторной ДНТ-ассоциированной беременности [2]. У женщин, имеющих близких родственников с ДНТ, риск возникновения этих пороков развития остаётся высоким и для их будущего потомства; при этом частота риска зависит и от частоты ДНТ в популяции [15]. Полигенная предрасположенность подтверждается риском рецидива, который в 10 раз выше в первой степени родства пациентов с ДНТ, чем первое появление ДНТ в данной популяции. С другой стороны, важность экологических факторов свидетельствует о социально-экономической зависимости ДНТ (распространённость ДНТ в высокообеспеченном классе населения значительно ниже, чем в малоимущем классе), имеются очевидные географические различия (от 0,21 на 1 000 родившихся живыми в Боготе (Колумбия) до 10,5 на 1 000 родившихся живыми в Северном Китае) [30—32]. Частота ДНТ различается также в зависимости от рас, уровня образованности населения, образа жизни, характера употребления психоактивных веществ (алкоголь, никотин, кофеин), лекарственных препаратов и их взаимодействий, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и другие заболевания кишечника, сахарный диабет, макроцитарная анемия, болезни печени) у беременной женщины [15, 22, 31, 33, 34].

Хотя общепризнано, что дефицит фолата является основным фактором риска для возникновения ДНТ и добавление фолиевой кислоты к материнской диете до зачатия ведёт к снижению возникновения и рецидивов ДНТ до 70%, основной механизм остаётся неизвестным [3, 4, 28, 35]. Возражения против только одной модели материнского фолатного дефицита являются результаты некоторых исследований, сообщающих о нормальной концентрации фолата в крови у беременных с поражёнными ДНТ эмбрионами [3]. Поэтому ДНТ также классифицируются как фолат-чувствительные (около 70%) и фолат-резистентные (около 30%), при этом, добавки фолиевой кислоты могут предотвратить первые, и ещё пока немногочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что лекарственные препараты инозитола могут предупредить последние [8, 36, 37].

Биомаркеры фолатного статуса. Методы лабораторной оценки фолатного статуса впервые были разработаны в 1950-е годы [6]. Хотя фолат накапливается главным образом в печени, фолатный статус можно оценивать по концентрациям фолата в моче, сыворотке крови, плазме или эритроцитах с помощью различных методов, в том числе микробиологических, радиоизотопного метода конкурентного связывания и ферментных или хемилюминесцентных анализов. В руководящих принципах ВОЗ (2015 г.) микробиологический анализ отмечен как наиболее «надёжный выбор для получения сопоставимых результатов при оценке концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах в разных странах (сильная рекомендация, среднее качество доказательств)» [8].

Считается, что концентрация фолата в сыворотке крови (краткосрочный индикатор) указывает на его недавнее поступление в организм, и одиночный замер не позволяет провести границу между временным сокращением поступающего с пищей фолата и состоянием хронического дефицита [38]. Однако повторные низкие значения содержания фолата в сыворотке на протяжении месяца свидетельствуют о низком фолатном статусе или истощении запасов фолата в организме [6]. Наоборот, концентрация фолата в эритроцитах (долгосрочный индикатор) реагирует на изменения в поступлении фолата в организм медленно, поскольку эритроциты, продолжительность жизни которых составляет 120 дней, накапливают фолат только в процессе эритропоэза [39]. Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является показателем долговременного фолатного статуса [6, 22, 23, 38]. Пороговые значения, указывающие на дефицит фолата, были установлены ВОЗ в 1968 г. на основе концентраций, при которых возрастает вероятность появления макрочитарной анемии, но в 2005 г. они были пересмотрены [6]. В настоящее время дефицит фолата, по данным ВОЗ, определяется по концентрации в сыворотке / плазме фолата <10 нмоль/л или концентрации фолата в эритроцитах <340 нмоль/л и основан на повышенных циркулирующих концентрациях гомоцистеина в качестве метаболического показателя дефицита [6]. Однако было показано, что фолат-чувствительные ДНТ могут возникать при концентрациях фолата в крови выше указанных цифр [8, 22].

Гомоцистеин — чувствительный, неспецифический функциональный биомаркер фолатного статуса. Повышенный уровень циркулирующего гомоцистеина в плазме является функциональным показателем дефицита фолата и является следствием неспособности фолата отдать метильную группу, необходимую для преобразования гомоцистеина в метионин [6]. Гомоцистеин об-

ладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов: осложнений беременности (фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, позднего гестоза); ДНТ; пренатальной смерти плода и др.

Причиной гипергомоцистеинемии у беременных могут быть полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме фолата, в особенности *MTHFR 677 C>T*, *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G*. Из этих полиморфизмов наиболее доказанным фактором риска ДНТ является распространённый вариант *677C>T* в гене, кодирующем фермент метилтетрагидрофолатредуктазу (МТНФР), особенно ТТ генотип, поскольку Т-аллель кодирует фермент, который метаболизирует фолат со сниженной каталитической активностью и ассоциируется с наиболее низкими концентрациями фолата в крови [18, 22, 40].

Помимо дефицита фолиевой кислоты и генетических полиморфизмов к причинам нарушения фолатного цикла относят дефицит витаминов B_6 и B_{12} . Однако необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения положительного эффекта добавок витаминов B_6 и B_{12} на исходы беременности, в том числе и на снижение частоты возникновения ДНТ [41].

С помощью биомаркеров (сывороточный фолат, фолат в эритроцитах и концентрация гомоцистеина в плазме) интерпретируют стадии фолатной недостаточности: уменьшение концентрации фолата в плазме, с последующим увеличением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением фолата в эритроцитах [18]. Для «оптимального» предотвращения ДНТ-ассоциированной беременности у женщин детородного возраста, ВОЗ определена концентрация фолата в эритроцитах ≥ 906 нмоль/л (сильная рекомендация, низкое качество доказательств), при которой существует риск менее 9 случаев ДНТ на 10 000 родившихся живыми [8, 42]. Пороговые значения концентрации фолата в эритроцитах ≥ 906 нмоль/л могут быть использованы в качестве индикатора фолатной недостаточности у женщин репродуктивного возраста (сильная рекомендация, низкое качество доказательств), но они не могут предсказать индивидуальный риск наступления ДНТ-ассоциированной беременности, и поэтому, имеют смысл только на уровне населения [8]. Самая низкая частота возникновения ДНТ при ответе на интервенцию фолиевой кислоты — это примерно 5–6 случаев ДНТ (в значительной степени фолат-резистентных) на 10 000 родов — предполагается при достижении концентрации фолата в эритроцитах $\approx 1\ 000$ — $1\ 300$ нмоль/л [18, 22, 34, 38, 43, 44].

Норма физиологической потребности в фолиевой кислоте и её верхний допустимый уровень потребления

Нормы физиологической потребности в фолиевой кислоте в разных странах и регионах могут значительно различаться, так как потребность в витаминах зависит от возраста, пола, физиологического состояния организма, характера труда, бытовых условий, суточной физической нагрузки, климатических условий и многих других факторов [26]. Во время беременности фолиевую кислоту следует назначать только в случае явной необходимости и помнить о её верхнем допустимом уровне потребления — 1 000 мкг в сутки. Верхний допустимый уровень потребления (The Tolerable Upper Intake Level = UL) — это самый высокий уровень суточного потребления питательных веществ, который, вероятно, не представляет риска нежелательных побочных реакций почти для всех людей [13]. В популяционном масштабе люди не должны регулярно превышать этот установленный уровень потребления витамина. Для установления UL фолата в качестве критической конечной точки было выбрано ускорение манифестации или обострение невропатии у лиц с дефицитом витамина В₁₂ (цианокобаламина). Было признано, что избыточное потребление добавок фолата (применение больших доз фолиевой кислоты, а также терапия ею в течение длительного периода) может скрывать или маскировать и потенциально задерживать установление диагноза дефицита витамина В₁₂, что может привести к повышенному риску прогрессирующего, нераспознанного неврологического нарушения [13]. Верхний допустимый уровень потребления фолата — это количество содержащейся синтетической фолиевой кислоты в фортификационных продуктах (твёрдых и жидких) и/или витаминных добавках, но в которое не входит количество потреблённого натурального пищевого фолата [13]. В Диетических рекомендациях потребления микроэлементов института медицины США (The Institute of Medicine) указано принимать беременным 600 мкг фолиевой кислоты в день, с верхним допустимым уровнем потребления 800 мкг для беременных ≤18 лет и 1 000 мг для беременных 19–50 лет [13]. В методических рекомендациях «Нормы

физиологических потребностей энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации указано значение физиологической потребности в фолате для взрослых — 400 мкг/сутки с верхним допустимым уровнем потребления 1 000 мкг/сутки [17]. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», в процессе ведения беременности при её физиологическом течении рекомендуется приём не более 400 мкг/сутки фолиевой кислоты на протяжении I-го триместра беременности [45].

Однако результаты эпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют об увеличении числа женщин, принимающих во время беременности более 1 000 мкг/сутки фолиевой кислоты [3, 4]. Это привело, наряду с сокращением случаев ДНТ и высокой концентрацией фолата в крови, к росту рисков эпигенетических эффектов этого витамина [3, 4]. Например, показана связь между приёмом высоких доз фолиевой кислоты матерями во время беременности и увеличением риска возникновения расстройств аутистического спектра, бронхиальной астмы у их детей [46–48].

Заключение

Оптимальный фолатный статус женщин репродуктивного возраста, имеет установленную роль в предотвращении ДНТ [22]. Во всем мире распространенность ДНТ оценивается в ≥300 000 новых случаев в год, с более чем 40 000 случаев смерти и 2,3 млн скорректированных на инвалидность лет жизни [32]. Поэтому профилактика является уникальным медицинским решением этой проблемы — предотвращение фолат-чувствительных ДНТ с помощью приёма женщинами детородного возраста 400 мкг в сутки фолиевой кислоты в период за 3 месяца до зачатия и на протяжении I триместра беременности [30, 45]. Терапевтический лекарственный мониторинг с помощью биомаркеров фолатного статуса может обезопасить от индивидуальных рисков передозировки фолиевой кислоты при коррекции её дефицита для профилактики ДНТ.

Литература

1. Antony A.C. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr.* 2007,85(2):598S-603S.
2. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015,66 Suppl 2:22-33.
3. Barua S., Kuizon S., Junaid M.A. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci.* 2014,21:77.
4. Irwin R.E., Pentieva K., Cassidy T., Lees-Murdock D.J., McLaughlin M., Prasad G. et al. The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics.* 2016,8(6):863-79.
5. Tam C., McKenna K., Goh Y.I., Klieger-Grossman C., O'Connor D.L., Einarson A. et al. Periconceptional folic acid supplementation: a new indication for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2009,31(3):319-26.
6. Available from: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf (accessed 2016 Sept 7)
7. Available from: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (accessed 2016 Sept 16)
8. Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., Cannon M.J., Berry R.J. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015,64(15):421-423.
9. DeVilbiss E.A., Gardner R.M., Newschaffer C.J., Lee B.K. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr.* 2015,114(5):663-72.
10. Junaid M.A., Kuizon S., Cardona J., Azher T., Murakami N., Pullarkat R.K. et al. Folic acid supplementation dysregulates gene expression in lymphoblastoid cells—implications in nutrition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011,412(4):688-92.
11. Selhub J., Rosenberg I.H. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie.* 2016,126:71-8.
12. Ströhle A., Wolters M., Hahn A. [Safety of folic acid]. *Med Monatsschr Pharm.* 2015,38(8):297-306.
13. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements; URL: <https://fnic.nal.usda.gov/sites/fnic.nal.usda.gov/files/uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf> (accessed 2016 Jul 30)
14. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012,58:394—397.
15. Wang Y., Liu Y., Ji W., Qin H., Wu H., Xu D. et al. Analysis of MTR and MTRR Polymorphisms for Neural Tube Defects Risk Association. *Medicine (Baltimore).* 2015, 94(35):e1367.
16. Lakoff A., Fazili Z., Aufreiter S., Pfeiffer C.M., Connolly B., Gregory J.F. 3rd et al. Folate is absorbed across the human colon: evidence by using enteric-coated caplets containing 13C-labeled [6S]-5-formyltetrahydrofolate. *Am J Clin Nutr.* 2014,100(5):1278-86.
17. Нормы физиологических потребностей энергии и пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации: — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 38 с.; URL: http://www.fcgie.ru/DOC/lab_doc/mr_2432-08.pdf (дата обращения 31.07.2016.)
18. Bailey L.B., Stover P.J., McNulty H., Fenech M.F., Gregory J.F. 3rd, Mills J.L. et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr.* 2015,145(7):1636S-1680S.
19. Hibbard B.M. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementation is valuable only in selected patients. *BMJ.* 1988,297(6659):1324, 1326.
20. Kim H., Hwang J.Y., Kim K.N., Ha E.H., Park H., Ha M. et al. Relationship between body-mass index and serum folate concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2012,66(1):136-8.
21. Mahabir S., Ettinger S., Johnson L., Baer D.J., Clevidence B.A., Hartman T.J. et al. Measures of adiposity and body fat distribution in relation to serum folate levels in postmenopausal women in a feeding study. *Eur J Clin Nutr.* 2008,62(5):644-50.
22. McNulty H., Pentieva K., Hoey L., Strain J., Ward M. Nutrition throughout life: folate. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012,82(5):348-354.
23. Pfeiffer C.M., Sternberg M.R., Fazili Z., Lacher D.A., Zhang M., Johnson C.L. et al. Folate status and concentrations of serum folate forms in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2. *Br J Nutr.* 2015,113(12):1965-77.
24. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014,44(5):480-8.
25. Zhou S.S., Li D., Chen N.N., Zhou Y. Vitamin paradox in obesity: Deficiency or excess? *World J Diabetes.* 2015,6(10):1158-67.
26. Борисова Е.О. Назначение витаминов во время беременности // Лечебное дело. — 2010. — №3. — С.20-29.
27. Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C., Scott J.M., Mills J.L. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food and Nutrition Bulletin,* 2008, 29 (Suppl. 2):S101—111.
28. Ren A.G. Prevention of neural tube defects with folic acid: The Chinese experience. *World J Clin Pediatr.* 2015,4(3):41-4.
29. Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010,39 Suppl 1:i110-21.
30. Czeizel A.E., Dudás I., Vereczkey A., Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013,5(11):4760-75.
31. Meng Q., Zhang L., Liu J., Li Z., Jin L., Zhang Y. et al. Dietary folate intake levels in rural women immediately before pregnancy in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015,103(1):27-36.
32. Rosenthal J., Casas J., Taren D., Alverson C.J., Flores A., Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr.* 2014,17(3):537-50.
33. McMahon D.M., Liu J., Zhang H., Torres M.E., Best R.G. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013,97(2):115-22.

34. *Tinker S.C., Hammer H.C., Qi Y.P., Crider K.S.* U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015,103(6):517-26.
35. *Barber R.C., Shaw G.M., Lammer E.J., Greer K.A., Biela T.A., Lacey S.W. et al.* Lack of association between mutations in the folate receptor-alpha gene and spina bifida. *Am J Med Genet.* 1998,76(4):310-7.
36. *De Grazia S., Carlomagno G., Unfer V., Cavalli P.* Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012,9(9):1033-9.
37. *Greene N.D., Leung K.Y., Gay V., Burren K., Mills K., Chitty L.S. et al.* Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2016,115(6):974-83.
38. *Marchetta C.M., Devine O.J., Crider K.S., Tsang B.L., Cordero A.M., Qi Y.P. et al.* Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies. *Nutrients.* 2015,7(4):2663-86.
39. *Pietrzik K., Lamers Y., Brämwig S., Prinz-Langenohl R.* Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2007,86(5):1414-9.
40. *Tsang B.L., Devine O.J., Cordero A.M., Marchetta C.M., Mulinare J., Mersereau P. et al.* Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2015,101(6):1286-94.
41. *Dror D.K., Allen L.H.* Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012,26 Suppl 1:55-74.
42. *Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A., Weir D.G., Scott J.M.* Folate levels and neural tube defects: Implications for prevention. *JAMA.* 1995,274:1698—1702.
43. *Crider K.S., Devine O., Hao L., Dowling N.F., Li S., Molloy A.M. et al.* Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 2014,349:g4554.
44. *Ströhle A., Bohn T.* Folate and Prevention of Neural Tube Defects: New Insights from a Bayesian Model. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015,85(3-4):109-11.
45. Available from: URL: <http://base.garant.ru/70352632/#friends#ixzz4APLQiBOe> (accessed 2016 Sept 7)
46. *DiGuiseppi C.G., Daniels J.L., Fallin D.M., Rosenberg S.A., Schieve L.A., Thomas K.C. et al.* Demographic profile of families and children in the Study to Explore Early Development (SEED): Case-control study of autism spectrum disorder. *Disabil Health J.* 2016,9(3):544-51.
47. *Valera-Gran D., García de la Hera M., Navarrete-Muñoz E.M., Fernandez-Somoano A., Tardón A., Julvez J. et al.*; Infancia y Medio Ambiente (INMA) Project. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr.* 2014,168(11):e142611.
48. *Zetstra-van der Woude P.A., De Walle H.E., Hoek A., Bos H.J., Boezen H.M., Koppelman G.H. et al.* Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014,23(10):1059-65.



Маркет Аксес Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (910) 400-88-87

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

