

ISSN 2538-0519

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№3 2019



230 исследований

220 публикаций

48 партнёров

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

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



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



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:  
Белоусов Д.Ю.**

#### **Редакционная коллегия**

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

#### **Выпускающая группа**

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

**Смирнова Людмила Борисовна**  
Корректор

#### **NEICON (лаборатория Epub)**

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS  
Подписано в печать: 19.11.2019 г.  
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com  
115093, г. Москва, Партийный переулок,  
д. 1, корп. 5В, стр. 3, пом. 11  
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

**Учредитель:** Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций 28.05.2001 г.

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

#### **Журнал включен в перечень ВАК.**

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

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

#### **Сайты**

Pharmacokinetics.ru  
ClinVest.ru  
Hospital-Apteka.ru  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
Pharmacogenetics-  
Pharmacogenomics.ru

#### **Журналы**

Фармакокинетика и Фармакодинамика  
Качественная клиническая практика  
Больничная аптека  
Антибиотики и Химиотерапия  
Фармакогенетика и Фармакоэкономика

#### **WEB-порталы**

HealthEconomics.ru  
Market-Access-Solutions.ru  
Izdat-Okli.ru  
Центр Фармакоэкономических Исследований  
Market Access Solutions  
Издательство OKI

## **СОДЕРЖАНИЕ**

### **ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

*Зырянов С.К.* ..... 3

### **ФАРМАКОЭКОНОМИКА**

Моделирование влияния иммунобиологических препаратов  
на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы  
*Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И.* ..... 4

Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина  
гларгин и ликсисенатида при сахарном диабете 2-го типа  
*Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н.,  
Смирнова В.О., Фролов М.Ю.* ..... 13

Клинико-экономический анализ применения макроциклических  
гадолиний-содержащих препаратов гадобутрол и гадотеридол  
для проведения магнитно-резонансной томографии  
*Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю.* ..... 23

### **ФАРМАКОНАДЗОР**

Меры минимизации рисков в фармаконадзоре:  
обзор отечественного и зарубежного опыта  
*Комиссарова В.А.* ..... 33

Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител,  
применяемых в ревматологии  
*Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В.,  
Поливанов В.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р.* ..... 44

### **ФАРМАКОГЕНЕТИКА**

Влияние полиморфизма генов OPRM1, ABCB1, IL1B, PTGS2, LOC 541472  
на варибельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком  
поджелудочной железы  
*Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В.,  
Зобова С.Н., Зуков Р.А.* ..... 53

### **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ**

Пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного  
лекарственного обеспечения  
*Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Кропотов А.В.* ..... 60

### **КНИЖНАЯ ПОЛКА**

Включение лекарственных препаратов  
в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм  
*Афанасьева Е.В.* ..... 69

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

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

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

### Editorial Board

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

### Graduate group

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

**Smirnova Lyudmila**  
press-corrector

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

Signed in print: 19.11.2019  
Printed by the printing office LLC Buki Vedi  
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11  
Circulation 3700 copies. Free price.

**Founder:** Russian society of clinical investigators

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

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

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

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

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

### Sites

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

### Journals

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

### WEB-portals

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

# CONTENTS

## FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

*Zyryanov SK* ..... 3

## PHARMACOECONOMICS

Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma

*Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI* ..... 4

Economic evaluation of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide in Diabetes Mellitus type 2

*Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barikina IN, Smirnova VO, Frolov MYu* ..... 13

Clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based compounds for use in magnetic resonance imaging diagnostics

*Cheberda AE, Belousov DU* ..... 23

## PHARMACOVILIGANCE

Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience

*Komissarova VA* ..... 33

Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology

*Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA, Mazurov VI, Samigullina RR* ..... 44

## PHARMACOGENETICS

The effect of OPRM1, ABCB1, IL1B, PTGS2, LOC 541472 gene polymorphism on the variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

*Bobrova OP, Schnider NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Zobova SN, Zukov RA* ..... 53

## PROVISION OF DRUGS

Ways to increase patient compliance in the drugs preferential provision

*Eliseeva EV, Maneeva ES* ..... 60

## BOOKSHELF

Inclusion drugs in the restrictive lists: step by step algorithm

*Afanasyeva EV* ..... 69



### *Дорогие друзья!*

Вы держите в руках очередной номер нашего журнала, в котором, как всегда, мы постарались собрать самые актуальные материалы из обширного мира клинической фармакологии.

Традиционно мы много уделяем внимания проблемам безопасности применения лекарственных препаратов, и этот выпуск журнала — не исключение.

*Комиссарова В. А.* предлагает нам обобщённый опыт мер по минимизации рисков в фармаконадзоре, оценивает последствия неэффективного управления рисками.

*Филиппова А. В. с соавт.* акцентирует внимание аудитории наших читателей на особенностях профиля безопасности препаратов моноклональных антител и выявляет факторы риска возникновения нежелательных реакций при применении этой группы препаратов.

Чрезвычайно современными и важными представляются результаты исследования *Бобровой О. П. и соавт.* Выбор анальгетика для эффективного обезболивания у пациента с онкологическим заболеванием — это, зачастую, крайне сложная проблема, связанная с недостаточной степенью обезболивания и развитием целого спектра нежелательных реакций при попытке увеличения дозы. В результате ряда исследований авторам данной публикации удалось выявить влияние полиморфизма целого ряда генов на выраженность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы, что имеет важное прикладное значение в решении проблемы эффективной анальгезии у онкологических больных.

Ряд работ, публикуемых в этом номере, имеют прикладное фармакоэкономическое значение. Так, *Елисеева Е. В.* обсуждает пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения, что, конечно же, приведёт к более рациональному расходованию ограниченных финансовых ресурсов. Другие исследования, также публикуемые в этом номере, представляют читателю результаты фармакоэкономической оценки современных лекарственных препаратов, применяемых при лечении бронхиальной астмы, сахарного диабета, в рентгенодиагностике.

Ну и конечно же, обращаем ваше внимание на пополнение на книжной полке. Вышла в свет новая книга *Белоусова Д. Ю. и соавт.*, посвящённая алгоритму оценки свойств лекарственного препарата при его включении в ограничительные перечни. Основное её содержание представляется сегодня.

Надеемся, этот номер будет вам интересен и полезен. Удачи в делах!

Искренне ваш,  
**Сергей Кенсаринович Зырянов**  
 д. м. н., профессор  
 Главный редактор журнала  
 «Качественная клиническая  
 практика»

# Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы

Зырянов С. К.<sup>1</sup>, Дьяков И. Н.<sup>2</sup>, Карпов О. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

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

<sup>3</sup> — АО «Санофи Россия», Москва

**Аннотация.** Бронхиальная астма (БА) — распространённое заболевание системы органов дыхания во всём мире, в России не менее 1,5 млн человек состоят на учёте у пульмонолога. Заболевание затрагивает большое число лиц трудоспособного возраста, неконтролируемая тяжёлая астма (ТБА) из-за частых обострений может приводить к увеличению прямых расходов здравоохранения (лекарственная терапия, госпитализации, амбулаторная помощь) и непрямым затратам вследствие временной и/или стойкой утраты трудоспособности. Лечение таких больных представляет существенные трудности, часто сопровождается назначением глюкокортикостероидов с нежелательными явлениями. В последние годы внедряются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), обладающие высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами. *Цель:* определить сравнительное влияние препаратов ГИБП — дупилумаба и омализумаба — на расчётное экономическое бремя ТБА в Российской Федерации. *Материалы и методы:* на основании официальных данных о заболеваемости БА и Регистра больных ТБА смоделировано число больных, нуждающихся в назначении ГИБП. Учтены прямые (стоимость лекарственных препаратов, затраты на визит к врачу, лечение обострений в условиях круглосуточного и дневного стационара, пребывание в ОРИТ) и непрямые затраты (оплата временной нетрудоспособности, размер недополученного ВВП). Годичные затраты на препараты определены исходя из их известной стоимости с НДС и средней оптовой надбавкой. Для дупилумаба из расчёта 13 упаковок в год, для омализумаба средневзвешенная стоимость смоделирована на основе данных Регистра ТБА об уровнях IgE у разных больных. *Результаты:* Расчётное число больных БА в России составляет 6,94 млн человек, из них с ТБА с неконтролируемым течением — 69,7 тыс. человек, из которых 31,7 тыс. трудоспособных. Общие расходы на текущий вариант лечения ТБА (без ГИБП) определены в 1447,2 млрд руб./год. Вследствие снижения числа обострений ГИБП должны уменьшить общие расходы — для дупилумаба они составят 495,42 млн руб./в год, для омализумаба — 559,81 млн руб. Большие расходы на омализумаб в сравнении с дупилумабом связаны как с его более высокой расчётной средневзвешенной стоимостью (1,19 млн руб./год/пациент и 1,01 млн руб./год соответственно), так и с меньшим числом предупреждения обострений. *Заключение:* Наибольшие затраты приходятся на неконтролируемую ТБА без ГИБП. Обеспечение всех нуждающихся пациентов с неконтролируемой ТБА препаратом дупилумаб позволит снизить прямые затраты при ТБА на 5,8 %. Назначение дупилумаба и омализумаба экономически оправданно при ТБА для уменьшения прямых и непрямыи расходов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; бремя заболевания; дупилумаб; омализумаб; оценка технологий здравоохранения

## Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.4—12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.

## Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma

Zyryanov SK<sup>1</sup>, Dyakov IN<sup>2</sup>, Karpov OI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

<sup>2</sup> — Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems, Moscow

<sup>3</sup> — JSC «Sanofi Russia», Moscow

**Abstract.** Bronchial asthma (BA) is worldwide lungs' illness, at least 1,5 mln people are on a dispensary in Russia. Non-control severe BA (SBA) can lead to increasing of direct Health Care System expenditures due to very often exacerbations (drugs costs, hospitalizations and out-patient cure etc.) as well as to increasing of non-direct costs because temporary and permanent disability can be a result of a disease progression. Treatment of SBA has difficulties, system steroids with their well-known side effects use often as remedy of choice. Biologicals with high efficacy potential and minimal side effects are used in a clinical practice during

few last years. *Aim:* evaluation of a comparative influence of two biologicals — dupilumab and omalizumab — on a calculated SBA burden in the Russian Federation. *Materials and methods:* Modelling of SBA population size which has needed in biologicals has been prepared based on official statistics and Register of SBA. Direct costs (drugs costs, treatment costs in out-patient departments and in hospitals, visits to doctors etc.) and non-direct costs (payment for temporary and permanent disability, GDP losses) have been modelling and calculated. *Results:* Estimated BA patient population size in Russia is 6.94 mln, and non-control SBA amount is 69,7 thousand (31.7 thousand patients in economic active age). The current treatment SBA option (w/o biologicals) has expenditures at least 1 447,2 RUR annually (direct and non-direct in total). Biologicals should decrease total expenditures due to high efficacy — for dupilumab total expenditures could be 495,42 mln RUR/year, for omalizumab — 559,81 mln RUR/year for all patients who are needed in these drugs. Omalizumab has higher weighted average estimated cost in compare with dupilumab (1.19 mln RUR/patient/year and 1.01 mln RUR/patient/year accordingly) and expenditures for omalizumab were higher due to less amount of prevention of exacerbations. *Conclusion:* Expenditures for SBA w/o biologicals are higher in compare with biologicals treatment options. Treatment with dupilumab for all patients with non-control SBA could decrease a direct cost on 5,8 %. Dupilumab and omalizumab usage is economically proved in non-control SBA for total cost saving (direct and non-direct).

**Keywords:** bronchial asthma; burden of disease; dupilumab; omalizumab; health technology assessment

**For citations:**

Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:4—12. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.

Бронхиальная астма (БА) — распространённое заболевание системы органов дыхания во всём мире — оно зарегистрировано почти у 334 млн человек [1]. Только в нашей стране зарегистрировано около 1,5 млн больных БА [2]. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель может быть значительно выше — почти 6 млн человек [3]. Популяция пациентов с БА представлена в основном лицами трудоспособного возраста [4], заболевание у них к тому же часто сопровождается другими хроническими заболеваниями (артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и др.) [5], течение которых ухудшается при обострении астмы. Отсутствие эффективного контроля над заболеванием может сопровождаться увеличением расходов здравоохранения, ростом не прямых затрат, обусловленных временной утратой трудоспособности, инвалидизацией и преждевременной смертностью в экономически активном возрасте в странах с различным уровнем развития здравоохранения [6—8].

В современной клинической практике достигнуты определённые успехи в лечении БА, однако существенную проблему (20—30 %) представляют случаи тяжёлой бронхиальной астмы (ТБА). Течение болезни у таких пациентов может быть рефрактерно к традиционной терапии и характеризуется частыми обострениями. Определённый успех в лечении ТБА связан с внедрением в лечебный процесс моноклонального антитела — препарата омализумаб, опыт применения которого в России исчисляется годами успешного использования у больных с повышенным уровнем иммуноглобулина E (Ig E).

Разработка биологических препаратов, улучшающих контроль БА благодаря воздействию на различные иммунологические медиаторы тяжёлой астмы [9], стала новой эрой в терапии таких больных. Несмотря на разработку и применение специфических биологических препаратов, таких как омализу-

маб, клинического ответа при тяжёлой БА не всегда удаётся достичь [10]. Одним из следующих шагов по контролю БА является внедрение в клиническую практику препарата дупилумаб, представляющего собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, антагонист альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-4 (IL-4R $\alpha$ ), которое связывается с субъединицей IL-4R $\alpha$  и ингибирует передачу сигналов как IL-4, так и IL-13. Блокирование IL-4R $\alpha$  дупилумабом ингибирует индуцированное цитокинами IL-4 и IL-13 высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и IgE [11].

При этом в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) DRI, QUEST и VENTURE применение дупилумаба приводило к снижению количества обострений как в общей популяции пациентов с тяжёлой БА, так и в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (46-70 % в общей популяции пациентов и 66-81 % в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)). Также отмечалось значимое улучшение функции лёгких (прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 0,13-0,22 л по сравнению с плацебо в общей популяции пациентов и 0,21-0,32 л в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)) [12—14].

В исследовании VENTURE (тяжёлая гормонозависимая БА) дупилумаб показал также способность снижать потребность в системных ГКС, при этом приводя к значимому улучшению контроля заболевания — половине пациентов удалось полностью прекратить использование системных ГКС, достигнуто 59 % снижение количества обострений и прирост ОФВ<sub>1</sub> на 0,22 л по сравнению с группой плацебо в общей популяции пациентов с тяжёлой БА и 71 % и 0,32 л — в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом соответственно [14]. В не прямом сравнении с омализумабом показана статистически достоверная разница в эффективности этих двух мо-

ноклональных антител при БА в пользу дупилумаба [15]. К тому же нет доказательств эффективности омализумаба при атопическом дерматите [16], в отличие от дупилумаба, который имеет второе показание — атопический дерматит [11].

**Цель данного исследования:** определить сравнительное влияние дупилумаба и омализумаба на расчётное экономическое бремя ТБА в Российской Федерации.

### Материалы и методы

В проведённом исследовании рассчитывали общее число пациентов с БА, учитывая следующие допущения:

- данные по официальной заболеваемости соответствуют числу пациентов, стоящих на учёте в ЛПУ;
- 90,2 % состоящих на учёте — больные со средним и тяжёлым течением заболевания.

Учитывали ежегодный прирост больных БА в России, равный 7 % (по данным ФЦП «Бронхиальная астма», 2011-2015 гг.). Было спрогнозировано число больных БА в 2018 и 2019 гг. Число пациентов с БА трудоспособного возраста рассчитывали, вычитая из этого количества пациентов в возрасте 0-14 лет и старше 60 лет.

При оценке бремени заболевания учитывали прямые (стоимость лекарственных средств, затраты на визит к врачу для подбора терапии, лечение обострений без госпитализации; затраты на вызов бригады скорой помощи; на госпитализацию, пребывание в ОРИТ) и непрямые затраты (оплата временной нетрудоспособности, размер недополученного ВВП за время госпитализации и до конца периода окончания экономической активности в результате инвалидизации и смерти).

Затраты на лекарственную терапию в масштабах РФ рассчитывали на основе данных IMS по количеству препаратов для лечения БА, приобретённых по всем каналам в 2018 г. Для препаратов, включённых в Перечень ЖНВЛП, использовали зарегистрированную цену за упаковку [17] с 10 % НДС и 11,8 % средней оптовой надбавки. Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, использовали стоимость, представленную на портале [pharmindex.ru](http://pharmindex.ru) [18].

Затраты на годовое лечение омализумабом и дупилумабом с учётом НДС и усредненной оптовой надбавки определены следующим образом — цитируется по [15]:

Цена препарата дупилумаб была предоставлена компанией-производителем (табл. 1). Расчёты выполнены с учётом применения дупилумаба в дозе 200 или 300 мг подкожно каждые 2 недели (инструкция по медицинскому применению). Стоимость дупилумаба для фармакоэкономического анализа определена как средняя между дозировками 200 и 300 мг,

поскольку была продемонстрирована одинаковая эффективность применения препарата в обоих вариантах дозирования [19]. Таким образом, средняя стоимость «упаковки» дупилумаба составила 77 923 руб. Годовая же его стоимость рассчитана как 1 013 012 руб./пациент/год (77 923 руб. × 13 введений).

Стоимость омализумаба (Ксолар®, Новартис Фарма) взята из Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС) по состоянию на 06.04.2019 г. [17]. Доза омализумаба рассчитана по массе тела пациента 71-80 кг [21]. Согласно инструкции по медицинскому применению при уровне IgE 450 МЕ/мл дозировка омализумаба не изменяется в случае массы тела пациентов от 71 до 90 кг [22]. Далее был выполнен расчёт средневзвешенной стоимости 1 введения омализумаба на основании данных Российского Регистра больных с тяжёлой БА, в котором 63 % больных имели уровень IgE от 100 до 450 МЕ/мл, 16 % больных — более 450 до 700 МЕ/мл, 21 % — более 700 МЕ/мл (табл. 2) [23]. В группе (100; 450) среднее значение IgE составляет 275 МЕ/мл. Таким образом, в модели 63 % пациентов должны получать омализумаб 1 раз в 4 недели в дозе 450 мг (3 упаковки по 150 мг), 16 % пациентов — 450 мг 1 раз в 2 недели (3 упаковки по 150 мг) и 21 % — 600 мг 1 раз в 2 недели (4 упаковки по 150 мг). С учётом стоимости препарата, средневзвешенная стоимость 1 введения омализумаба составила 41 790 руб. (табл. 2). В год стоимость омализумаба — 45 969 руб. \* 26 введений = 1 195 194 руб./пациент/год. Данная стоимость применения омализумаба нами считается наиболее соответствующей реальной, хотя в отечественных публикациях она выше и колеблется от 1 310 946 руб./пациент/год до 1 615 043 руб./пациент/год [24, 25].

В табл. 3 представлены нелекарственные прямые затраты, учтенные при оценке бремени заболевания.

Стоимость лечения обострения рассчитывали в зависимости от того, сопровождалось ли оно госпитализацией, учитывая следующие компоненты затрат (см. табл. 1):

- лечение обострений без госпитализации: вызов бригады скорой медицинской помощи;
- лечение обострений с госпитализацией в дневной стационар: стоимость законченного случая лечения в дневном стационаре;
- лечение обострений с госпитализацией в круглосуточный стационар: вызов бригады скорой медицинской помощи, стоимость законченного случая лечения в круглосуточном стационаре, доплата за пребывание в ОРИТ (при необходимости).

Затраты на оплату временной нетрудоспособности рассчитывали исходя из средней зарплаты по России за 2017 г., которая, согласно данным федеральной службы государственной статистики [28], составила 39 167,00 руб. в месяц или 1 287,68 руб. за календарный день. Размер возмещения рассчитывали без понижающих коэффициентов. Размер не-

дополненного ВВП в результате госпитализации в круглосуточный стационар рассчитывали, перемножая длительность госпитализации на размер недополненного ВВП за 1 сутки, который составляет по состоянию на 2017 г. 4 456,22 руб. (данные за 2018 г. на момент проведения исследования отсутствовали). В случае инвалидности, которая практически всегда при ТБА связана с частыми обострениями заболевания [29], размер недополненного ВВП рас-

считывали на период до достижения пенсионного возраста, который с учётом пенсионного возраста, среднего возраста пациентов, а также доли мужчин и женщин составил 12,4 года (средневзвешенное значение). Расчёт выплат по инвалидности произведен на основании данных регистра БА (табл. 4).

Для оценки бремени заболевания в зависимости от тяжести заболевания использовали моделирование. Схематично модель представлен на рис. 1.

Таблица 1

Цены на лекарственные препараты

МНН (Торговое наименование)	Форма выпуска, упаковка	Стоимость (без учёта НДС), руб.	Стоимость с учётом НДС (10 %), руб.	Стоимость с учётом средней оптовой надбавки (10 %), руб.
Дупилумаб (Дупиксент®)	Раствор для подкожного введения 200 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	51 520*	56 672	62 339
Дупилумаб (Дупиксент®)	Раствор для подкожного введения 300 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	77 280*	85 008	93 508
Омализумаб (Ксолар®)	Раствор для подкожного введения, 1 мл, 150 мг, 1 шт. — предварительно заполненный шприц.	16 807**	18 488	20 336

Примечания: \* — цена, которая будет зарегистрирована (на момент написания статьи имеется решение Комиссии Минздрава от 18.07.2019 о включении дупилумаба в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС [20]); \*\* — зарегистрированная цена.

Таблица 2

Расчёт средневзвешенной стоимости введения омализумаба в зависимости от уровня IgE [23]

	Концентрация IgE (МЕ/мл)	Среднее значение IgE (МЕ/мл) для подгруппы	Доля больных от числа всех пациентов с повышенным уровнем IgE	Средняя дозировка на введение (мг)	Количество упаковок	Число введений (законченных случаев) в год	Стоимость 1 введения (случая) (ГРЛС + 10 % НДС) (руб.)
1	100-450	275	0,63	450	3	13	17 387
2	>450-700	575	0,16	450	3	26	8 874
3	>700	700+	0,21	600	4	26	15 529
	<b>ИТОГО:</b>						<b>45 969</b>

Таблица 3

Стоимость медицинских услуг, использованная при проведении анализа

Медицинская услуга	Стоимость (руб.)	Источник
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 314,00	[26]
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 314,80	[26]
Доплата за пребывание в ОРИТ в сутки	29 000,00	[26]
Лечение с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии (КСГ st36.003; K3=5,35)	171 639,80	[27]
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; K3=1,1)	35 611,24	[27]
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; K3=0,9)	17 339,49	[27]
Базовая ставка для круглосуточного стационара	32 082,20	[26]
Базовая ставка для дневного стационара	19 266,10	[26]

Сокращения: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; КСГ — клиничко-статистическая группа; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Таблица 4

Социальные выплаты по инвалидности, учтённые при проведении анализа

Категории получателей	Пенсия, руб. в месяц	Ежемесячные денежные выплаты, руб.	Набор социальных услуг, руб.	Суммарно в месяц, руб.	Суммарно за год, руб.
Инвалиды III гр.	4 279,14	1 919,30	1 048,97	7 247,41	86 968,92
Инвалиды II гр. *	5 034,25	2 397,59	1 048,97	84 80,81	101 769,72
Инвалиды I гр.	10 068,50	3 357,23	1 048,97	14 474,70	173 696,40

Примечание: \* — за исключением инвалидов с детства.



Рис. 1. Модель, использованная для оценки бремени заболевания

Описание допущений модели:

Для пациентов с лёгкой формой БА учитывали только лекарственные затраты на базисную терапию и один визит к врачу в ЛПУ в год.

Для пациентов со среднетяжёлым течением БА учитывали затраты на лекарственные средства, законченный случай лечения обострения БА в дневном стационаре, вызов бригады скорой помощи.

Для пациентов с тяжёлым течением учитывали затраты на лекарственную терапию, законченный случай лечения обострения без госпитализации и с госпитализацией в специализированный стационар (лечение с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии (КСГ st23.005, у пациентов с неконтролируемой БА — КСГ st36.003), доплату за пребывание в ОРИТ и вызов скорой медицинской помощи.

Снижение частоты госпитализаций в год при обострении в группе пациентов с ТБА при применении омализумаба и дупилумаба приняты за 2,4 и 4,2 соответственно, а для не получающих биологические препараты частота обострений 9,5 в год [15].

Суммарно пациенты с неконтролируемой астмой по кодам МКБ J45, J45.0, J45.8 составили 9,4 % всех пациентов с ТБА. Рассчитанное число пациентов с неконтролируемой астмой и было использовано в качестве целевой группы для назначения ГИБП.

### Результаты и обсуждение

Результаты расчётов потенциального общего числа пациентов с БА и пациентов с БА трудоспособного возраста в целом по России и отдельно по Федеральным округам приведены в табл. 5.

Как видно из приведённых данных, расчётное число больных БА в России составляет 6,94 млн человек, или 4,8 % населения России (2018 г.). Можно предположить, что ТБА с неконтролируемым течением имеется у 69,7 тыс. человек, из которых почти половина (31,7 тыс.) — это люди трудоспособного возраста. Затраты на базисную терапию за 1 год составили 23 044 руб./пациент. При добавлении омализумаба к терапии затраты на базисные препараты сокращаются до 15 959 руб. (снижения потребности вследствие улучшения контроля заболевания). Поскольку в регистре больных с ТБА из ГИБП пока имеются данные только лишь по омализумабу, было сделано научное допущение, что уменьшение объёма базисной терапии будет таким же и для пациентов, которые будут получать дупилумаб.

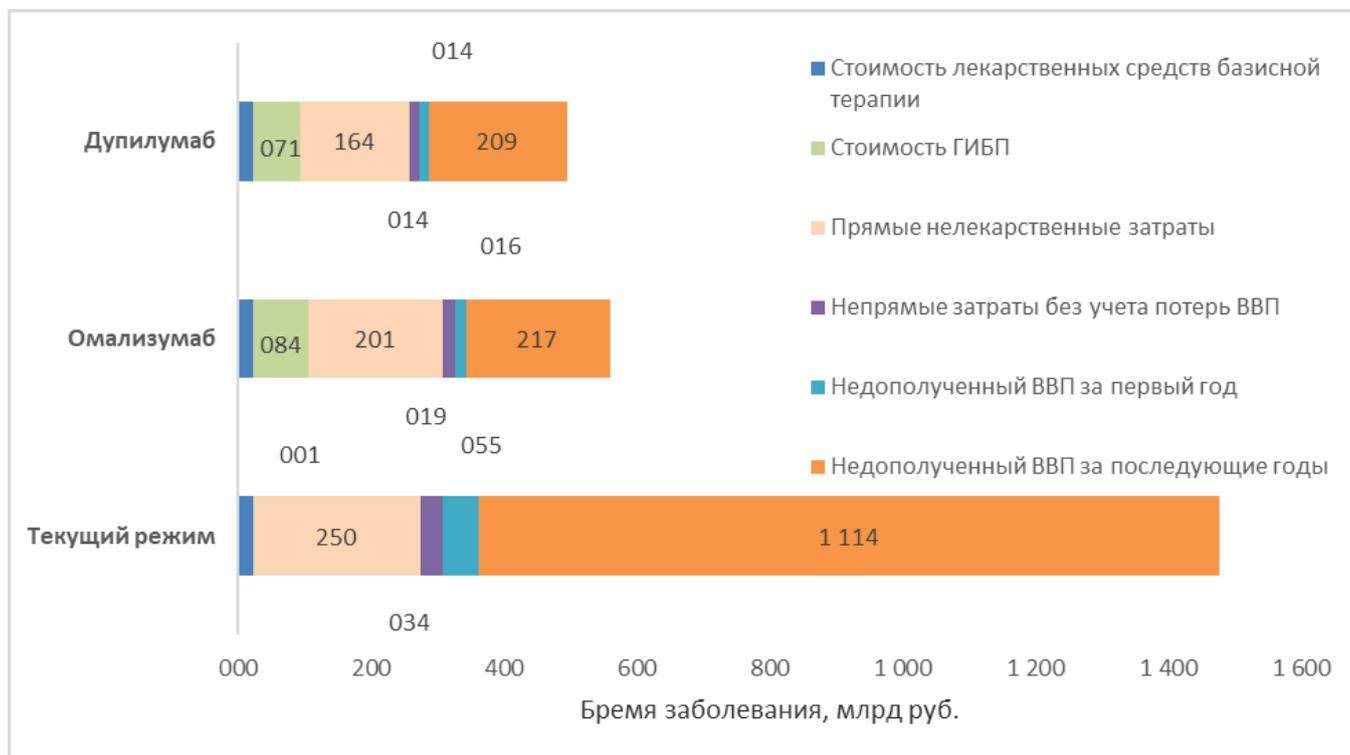
Применение ГИБП позволяет значительно сократить число обострений и связанных с ними госпитализаций. В табл. 6 приведены результаты расчёта прямых медицинских затрат в зависимости от тяжести течения БА на год лечения, а результаты расчёта непрямых затрат приведены в табл. 7. Общие расходы представлены на рис. 2.

Обеспечение ГИБП всех нуждающихся пациентов с неконтролируемой ТБА неминуемо приведёт к увеличению прямых лекарственных затрат, при этом расходы на дупилумаб, в среднем, планируются на 5,6 % ниже, чем на омализумаб. Суммарное экономическое бремя ТБА с учётом косвенных затрат за период до окончания экономической ак-

Таблица 5

Расчётное число пациентов с БА в Российской Федерации

Регион	Все пациенты			Пациенты трудоспособного возраста		
	Среднетяжёлое и тяжёлое течение	Лёгкое течение	Суммарно	Среднетяжёлое и тяжёлое течение	Лёгкое течение	Суммарно
Российская Федерация	1 484 432	5 452 168	6 936 600	676 427	2 484 448	3 160 875
Центральный федеральный округ	388 641	1 427 439	1 816 080	1 287 550	4 729 039	6 016 590
Северо-Западный федеральный округ	160 931	591 084	752 015	533 157	1 958 233	2 491 390
Южный федеральный округ	99 797	366 543	466 340	330 623	1 214 343	1 544 966
Северо-Кавказский федеральный округ	34 765	127 690	162 455	115 176	423 029	538 205
Приволжский федеральный округ	322 303	1 183 787	1 506 090	1 067 775	3 921 829	4 989 605
Уральский федеральный округ	16 1596	593 525	755 120	535 360	1 966 321	2 501 680
Сибирский федеральный округ	260 037	955 088	1 215 125	861 490	3 164 164	4 025 655
Дальневосточный федеральный округ	53 154	195 231	2 483 86	176 098	646 791	822 890



**Рис. 2.** Расчетное бремя ТБА при обеспечении всех пациентов с неконтролируемым заболеванием дупилумабом или омализумабом  
 Обозначения: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ВВП — внутренний валовой продукт; ВВП за первый год — имеется в виду недополучение ВВП за первый год лечения вследствие инвалидизации и преждевременной смерти; ВВП за последующие годы — имеется в виду недополучение ВВП за потенциальные годы жизни (дожитие) в экономически активном возрасте, произошедшее вследствие инвалидизации и преждевременной смерти).

Таблица 6

Прямые медицинские средневзвешенные нелекарственные затраты за 1 год из расчёта на 1 пациента

Степень тяжести бронхиальной астмы (БА)	Текущий режим терапии, руб.	Перевод на омализумаб, руб.	Перевод на дупилумаб, руб.
Лёгкая форма	1 314,80	-	-
Среднетяжёлая форма	67 217,27	-	-
Тяжёлая форма (контролируемая ТБА)	240 840,80	180 959,30	136 205,76
Тяжёлая форма (неконтролируемая ТБА)	575 797,45	432 176,78	324 839,24

Таблица 7

Непрямые затраты вследствие временной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти

Параметр	Текущий режим терапии	Перевод на омализумаб пациентов с ТБА	Перевод на дупилумаб пациентов с ТБА
Оплата временной нетрудоспособности за время госпитализации, руб./пациент	29 726,14	22 294,61	16 740,51
Выплаты в связи с инвалидностью, руб./пациент	16 079,62	2 747,78	2 747,78
Недополученный ВВП за время госпитализации в текущем году, руб./пациент	102 871,84	77 153,88	57 933,09
Недополученный ВВП в результате инвалидизации в текущем году, руб./пациент	128 495,10	21 958,02	21 958,02
Недополученный ВВП в результате инвалидизации в последующие годы до окончания экономической активности, руб./пациент	3 186 678,57	544 559,00	544 559,00

Примечания: ТБА — тяжёлая бронхиальная астма; ВВП — валовый внутренний продукт

тивности, связанных с временной нетрудоспособностью, инвалидизацией и смертью, прогностически снизится в обоих случаях применения ГИБП на 63-66 %. Дупилумаб должен позволить снизить прямые медицинские затраты при ТБА на 5,8 %. Применение омализумаба для этой же группы пациентов приведёт к некоторому возрастанию нагрузки на бюджет, что совпадает с ранее полученными данными [30].

Таким образом, применение препаратов дупилумаб и омализумаб в перспективе должно существенно снизить социально-экономическое бремя ТБА и уменьшить социальные расходы.

**Выводы**

1. Расчётное число пациентов с БА в Российской Федерации — 6,94 млн человек, или 4,8 % населения. При этом ожидается, что с тяжёлой БА 742,5 тыс. человек, из них у 69,7 тыс. человек возможно неконтролируемое течение заболевания.

2. Наибольшие прямые и косвенные затраты приходятся на неконтролируемую ТБА без современных методов фармакотерапии ГИБП. Эти расходы обу-

словлены большим числом обострений, госпитализаций и высокой частотой инвалидизации.

3. Обеспечение всех нуждающихся пациентов с неконтролируемой ТБА препаратом дупилумаб позволит снизить прямые затраты, ассоциированные с БА, на 5,8 %.

4. Назначение дупилумаба и омализумаба экономически оправданно при ТБА для уменьшения прямых и непрямых расходов, что уменьшит социально-экономическое бремя ТБА.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Конфликт интересов.** Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данного исследования.

**Участие авторов.** Зырянов С.К. — разработка концепции исследования, написание и редактирование текста рукописи; Дьяков И.Н. — разработка концепции исследования, расчеты, моделирование, написание текста; Карпов О.И. — разработка концепции исследования, редактирование текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дьяков Илья Николаевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

**Зырянов Сергей Кенсаринович**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

**Карпов Олег Ильич**

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

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

**Dyakov Ilya**

*Corresponding author*

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-code: 1854-0958

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

**Zyryanov Sergey**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

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

**Karpov Oleg**

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

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

Литература / References

1. Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):2,1-7. DOI: 10.5334/aogh.2412

2. Белевский А.С., Зайцев А.А. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы: реальная клиническая практика // *Медицинский совет*. — 2018. — №15 — С.60-68. [Belevskiy AS, Zaitsev AA. Farmacoeconomichekie aspekti bronchialnoy asthma: realnaya klinicheskaya praktika. *Meditsinskiy sovet*. 2018;15:60-68. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68

3. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия // *Consilium Medicum (Экстравыпуск)*. — 2010. — С.11-12 [Chuchalin AG. Advantages in the asthma treatment in Russia in the first millennium decade. *Consilium Medicum (Suppl.)*. 2010:11-12 (In Russ).]

4. Зайцев А.А. Бронхиальная астма у взрослых: ключевые вопросы диагностики и фармакотерапии // *РМЖ*. — 2015. — №18 — С.1096-1100 [Zaitsev AA. Asthma in adults: key questions of diagnostic and pharmacotherapy. *RMJ*. 2015;18:1096-1100 (In Russ).]

5. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания // *Земский доктор*. — 2015. — Т.28. — №4. — С.5-13. [Uryasyev OM. Bronchial asthma and cardio-vascular disorders *Zemskiy doctor*. 2015;28(4):5-13. (In Russ).]

6. Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации Российской Федерации по социальной политике и здравоохранению. «Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации». — М.: — 2010. 15с. [Expert Council of Federal Russian Duma “Social-economic burden of asthma and COPD in the Russian Federation”. Moscow. 2010. 15p. (In Russ).]

7. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; Suppl 1:S7-10. DOI: 10.1002/alr.21547

8. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int*. 2019. pii: S1323-8930(19)30077-2. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.003

9. Al Efraij K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma. *J Thorac Dis*. 2015;7:E522—E525. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.73

10. Farnaz T, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;3(11):53-61. DOI: 10.2147/JAA.S107982. eCollection 2018

11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупликсент® (дупилумаб) от 04.04.2019. Номер ЛП-005440. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dupiksent® (dupilumab) ot 04.04.2019. Nomer LP-005440. (In Russ).] Электронный ресурс: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_)

v2.aspx?routingGuid=aefa9526-0e39-4644-8417-434fd40ebf958t= дата доступа 13.08.2019.

12. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41-49.e2. DOI: 10.1016/j.anaai.2018.08.005

13. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4

14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093

15. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15-24 [Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-controlled bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:15-24. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063

16. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1418-1429. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.030

17. [http://grls.rosminzdrav.ru/obraschenie\\_k\\_resursu](http://grls.rosminzdrav.ru/obraschenie_k_resursu) 11.08.2019

18. [http://pharmindex.ru/obraschenie\\_k\\_resursu](http://pharmindex.ru/obraschenie_k_resursu) 11.08.2019

19. Comparative Efficacy of Dupilumab vs. Approved Biologic Therapies for Persistent and Uncontrolled Asthma. *Technical Report. EVA-22780* | October 8, 2018 | Version 5.0.

20. [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/251/original/ %D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%A9%D0%9E%D0%9B\\_18.07.2019.PDF?1563902866](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/251/original/%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%A9%D0%9E%D0%9B_18.07.2019.PDF?1563902866), обращение к ресурсу 21.08.2019.

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

22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар (омализумаб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Ksolar (omalizumab). (In Russ).] [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=obraschenie\\_k\\_resursu](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=obraschenie_k_resursu) 13.08.2019

23. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ. [Registr pacientov s tyazhelej bronhial'noj astmoy na territorii RF (In

Russ.]. [Электронный ресурс] URL: <https://rosmed.info/project?id=73> (дата обращения: 26.11.2018).

24. Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // *Пульмонология*. — 2018. — Т.28. — №1. — С.50—60. [Kulikov AYu, Makarova EI, Avdeev SN, et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Russian Pulmonology*. 2018;28(1):50—60 (In Russ).] DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60

25. Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.19-26 [Tolkushin AG, Rogov VA, Ivanov DA, Pogudina NL. Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):19-26. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10061

26. «О программе государственных гарантий бесплатного оказания

гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Постановление, Правительство Российской Федерации, 10 декабря 2018, №1506 [Governmental Program of Fee Medical Aid for 2019 and planned period of 2020-2021 yy. Decree 10/12/2018, #1506].

27. <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>, обращение к ресурсу 12.06.2019.

28. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/wages/labour\\_costs/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/wages/labour_costs/), обращение к ресурсу 08.01.2019

29. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, et al. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:544-552.

30. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России // *Практическая пульмонология*. — 2015. — №4. — С.10-17 [Kolbin AS, Frolov MYu, Galankin TL. Pharmacoeconomic analysis of the severe non-control asthma treatment in Russia. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015;4:10-17 (In Russ).]

# Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида при сахарном диабете 2-го типа

Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Смирнова В. О., Фролов М. Ю.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Волгоград, Российская Федерация

**Аннотация.** Цель: прогнозирование клинико-экономической эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) в сравнении с гипогликемической терапией, применяемой в условиях реальной клинической практики с учётом частоты развития макро- и микроангиопатических осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД 2). *Материалы и методы.* Оценка экономических последствий терапии СД 2 проведена с использованием анализа «стоимость болезни» в модели, разработанной в программе Microsoft Excel 2010. Учитывались прямые (стоимость лекарства, терапия нефатальных (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и др.) осложнений СД 2 и реабилитация больных), а также непрямые (неполученный ВВП на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности, выплаты вследствие временной нетрудоспособности) затраты, обусловленные СД 2. Для анализа частоты осложнений использован Федеральный Регистр сахарного диабета. Разработана математическая модель прогнозирования затрат на ведение пациентов с СД 2 в условиях реальной клинической практики в РФ с использованием различных гипогликемических препаратов, включая Соликва СолоСтар®. *Результаты.* При анализе данных российского Регистра пациентов с СД получены данные, соответствующие данным РКИ о СС безопасности препаратов инсулина и аГПП1, а также о недостаточном контроле СС факторов риска, что позволяет экстраполировать ожидаемые протективные эффекты ликсисенатида на широкую популяцию пациентов и обуславливает его приоритетный выбор в комбинации с базальным инсулином для интенсификации терапии СД 2. Прямые медицинские затраты при применении препарата Соликва СолоСтар® ожидаются на 23,5 % ниже в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, несмотря на то, что утилитарная стоимость (за ЕД активности) у последнего ниже. Общие расчётные затраты при использовании стратегии инсулин гларгин + аГПП-1 (Соликва СолоСтар®) ниже (на 2,5 % в год), чем при применении только инсулина гларгин 100 ЕД/мл (повышение общих расходов 18,4 % за год). При сравнении общих затрат на эти две стратегии разница составляет почти 21 % (использование препарата Соликва СолоСтар® экономичнее в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл). При использовании Соликва СолоСтар® положительное влияние препарата на частоту развития СС осложнений и отсутствие повышения риска гипогликемий, требующих оказания медицинской помощи, приводит к снижению расходов системы здравоохранения (экономия при лечении 1 000 больных может составить 6 780 086 руб. в год). *Заключение.* При использовании Соликва СолоСтар®, несмотря на большую утилитарную стоимость в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, положительное её влияние на частоту развития СС осложнений и резкое сокращение количества гипогликемий, требующих оказания медицинской помощи, приводит к снижению затрат, в том числе и системы здравоохранения.

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

## Для цитирования:

Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Фролов М.Ю. Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.13—22. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10079.

## Economic evaluation of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide in Diabetes Mellitus type 2

Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barikina IN, Smirnova VO, Frolov MYu  
Volgograd State Medical University of, Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** Aim: a prognosis of clinical-economic efficacy of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide (Soliqua SoloStar®) in comparison with standard therapy with focus on micro- and macrovascular complications of Diabetes Mellitus type 2 (T2DM) in the real practice. *Materials and Methods.* Model of Burden of T2DM has been created in Microsoft Excel 2010 program. Direct (costs of medicines, treatment of main T2DM complications — myocardial infarction, stroke, etc.) as well as indirect costs (GPD losses, disability related payments, etc.) were calculated. Complications' rate was taken from Federal Diabetes Register. Influence on Burden of T2DM was tested with the additional model which can calculate expenditures with different drugs including Soliqua SoloStar® usage. *Results.* Direct medical costs with Soliqua SoloStar® usage were less in compare with insulin glargine 100 UI/ml on 23,5 % per year due to decreasing level of severe hypoglycemia and possible protective effect on complications of T2DM (better control). Total expenditures for Soliqua SoloStar® were less on 2,5 % annually, in the same time

insulin glargine led to total cost increase by 18,4 % per year. So, difference between expenditures in case of Soliqua SoloStar® were less on appr 21 % vs insulin glargine 100 UI/ml. Budget saving is expected as 6,78 ml RUR per year / 1 000 patients in case of Soliqua SoloStar® usage. *Conclusion.* Soliqua SoloStar® has economic benefits due to T2DM complications and severe hypoglycemia reduction risks.

**Keywords:** Diabetes Mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide; health technology assessment

**For citations:**

Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barikina IN, Smirnova VO, Frolov MYu. Economic evaluation of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide in Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;3:13—22. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10079.

## Введение

Сахарный диабет (СД) — самое распространённое неинфекционное заболевание в мире, число пациентов с данной патологией постоянно увеличивается. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2017 году насчитывалось 425 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет с СД, а к 2045 году их количество по прогнозам достигнет 629 млн человек [1]. Данные отечественного эпидемиологического исследования NATION, проведённого в период 2013—2015 гг., свидетельствуют о том, что реальное число больных СД 2 в нашей стране превышает зарегистрированное в 1,5 раза [2]. Так, экстраполяция данных этого исследования позволяет обоснованно предположить, что истинное число пациентов с СД 2 на территории РФ составляет более 6 млн человек, что составляет 5,4 % всей численности населения. При этом более половины всех пациентов не знают о наличии у них заболевания, а около 20 % всей популяции на настоящий момент уже находятся в стадии предиабета.

Общее экономическое бремя СД 2 в России в 2016 году было оценено примерно в 569 млрд рублей в год, при этом 34,7 % этой суммы приходятся на основные сердечно-сосудистые осложнения — ИБС, острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт (ОНМК), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП), характеризующиеся частыми обострениями, высоким уровнем инвалидизации, требующими госпитализации, реабилитации, а также последующей необходимости регулярного амбулаторного наблюдения и лечения [3].

Таким образом, приоритетом в выборе терапии пациентов с СД 2 должно стать снижение сердечно-сосудистой смертности и тяжёлых осложнений, в первую очередь у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Для достижения этой цели необходим эффективный контроль СД 2, который в настоящее время определяется по достижению целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), достигаемых с помощью современных гипогликемизирующих препаратов и инсулина.

Препарат *Соликва СолоСтар®* является фиксированной комбинацией, в состав которого входят два компонента с дополняющими друг друга механизмами действия: инсулин гларгин 100 ЕД/мл, аналог

инсулина длительного действия, и ликсисенатид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приёма пищи, что улучшает гликемический контроль, но при этом минимизируется влияние на массу тела и риск развития гипогликемии [4].

Эффективность и безопасность применения препарата Соликва СолоСтар® были изучены в двух рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях.

В рандомизированном открытом 30-недельном исследовании с активным контролем у пациентов с СД 2, не получавших ранее терапию инсулином и с недостаточным гликемическим контролем при применении пероральных гипогликемических препаратов, оценивались эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® ( $n=468$ ) в сравнении с терапией инсулином гларгин 100 ЕД/мл ( $n=466$ ) и ликсисенатидом ( $n=233$ ) [5]. При переводе на препарат Соликва СолоСтар® 74 % ( $n=345$ ) пациентов к 30-й неделе достигли значений HbA<sub>1c</sub> < 7 % по сравнению с 59 % ( $n=277$ ) пациентов при лечении инсулином гларгин и 33 % ( $n=77$ ) пациентов при добавлении к нему ликсисенатида.

В другом рандомизированном, 30-недельном контролируемом открытом, многоцентровом клиническом исследовании с активным контролем также оценивалась эффективность и безопасность препарата Соликва СолоСтар® в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл [6]. В исследование были включены 736 пациентов с СД 2 с недостаточным гликемическим контролем при терапии пероральными гипогликемическими препаратами в комбинации с базальным инсулином. При применении препарата Соликва СолоСтар® 54,9 % пациентов ( $n=201$ ) к 30-й неделе достигли HbA<sub>1c</sub> < 7 % по сравнению с 29,6 % пациентов ( $n=108$ ) в группе лечения только инсулином гларгин ( $p=0,001$ ). Таким образом, лечение препаратом Соликва СолоСтар® вызывало клинически и статистически значимое улучшение контроля СД, без увеличения риска гипогликемий, в отличие от терапии инсулином гларгин.

Препарат Соликва СолоСтар® решением Комиссии Минздрава России включён в Перечень ЖНВЛП и Перечень ОНЛС с 1 января 2020 г. [7]. При этом

во внимание были приняты данные клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет», показавшие существенные преимущества использования препарата Соликва СолоСтар® в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл различных производителей и ликсисенатида [8]. Кроме того, было показано, что Соликва СолоСтар® имеет экономические основания в достаточно большом проценте случаев заменять базис-болюс или базал+инсулинотерапию при СД 2 [9]. Вместе с тем, экономические аспекты этой фиксированной комбинации при наиболее распространённом способе инсулинотерапии — инсулин + пероральные препараты — не исследовались.

Учитывая вышеизложенное, сравнение клинико-экономической эффективности препарата Соликва СолоСтар® и препаратов для гипогликемической терапии, применяемых в условиях реальной клинической практики в РФ при СД 2, оценка экономической эффективности их возможного влияния на частоту макро- и микроангиопатических осложнений СД 2 являются актуальными, что и стало целью настоящего исследования.

Основной гипотезой фармакоэкономического исследования была: эффективный контроль СД 2 современными сахароснижающими средствами, в том числе препаратом Соликва СолоСтар®, в амбулаторной практике позволит рационально расходовать средства бюджета здравоохранения за счёт сокращения количества осложнений заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистых.

### Методика

Была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты при ведении пациентов с СД 2. В ней были учтены прямые и непрямые медицинские затраты.

Были выделены следующие прямые затраты:

- затраты на лекарственную терапию;

- затраты на терапию нефатальных (ИМ, ОНМК, СН, ХБП) осложнений СД 2;
- затраты на реабилитацию пациента после нефатальных осложнений.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях по применению препаратов. В данном исследовании стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен [10] с учётом 10 % НДС и средней предельной оптовой надбавки 11,83 % [11]. Стоимость препарата Соликва СолоСтар® предоставлена производителем (табл. 1).

Стоимость 1 ЕД инсулина гларгин и 1 мкг ликсисенатида была рассчитана с использованием вышеописанной методики с вычислением медианной стоимости для всех зарегистрированных торговых наименований и составила 2,33 руб. за 1 ЕД инсулина гларгин и 8,33 руб. за 1 мкг ликсисенатида.

Затраты на осложнения СД 2 включали:

- ОИМ, включая расходы на кардиореабилитацию;
- ХСН;
- ОНМК, включая нейрореабилитацию;
- прогрессирование ХБП;
- гипогликемии (уровень глюкозы крови <3,9 ммоль/л), тяжёлые гипогликемии (уровень глюкозы крови <3,0 ммоль/л).

Для расчёта прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным СД 2 при плановой и экстренной госпитализации были использованы коэффициенты затратноёмкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [12], и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (32 082,20 руб.) или в дневной стационар (19 266,10 руб.) [13].

Таблица 1

Затраты на лекарственную терапию

Препарат	Форма выпуска	Количество гларгина в упаковке (ЕД)	Количество ликсисенатида в упаковке (мкг)	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки (НДС 10 % + оптовая надбавка 11,83 %), руб.
Соликва СолоСтар®	Предзаполненные шприц-ручки 100 ЕД/мл гларгин + 50 мкг/мл ликсисенатид 3 мл, №3	900	450	3 654,00	4 494,90
Соликва СолоСтар®	Предзаполненные шприц-ручки 100 ЕД/мл гларгин + 33 мкг/мл ликсисенатид 3 мл, №3		297	2 916,00	3 587,06

Для расчёта итоговой стоимости госпитализации была использована формула:

$$COI_{ст} = Cost_{СД2} \times K_3,$$

где:  $COI_{ст}$  — затраты на оказание стационарной помощи;

$Cost_{СД2}$  — базовая стоимость госпитализации больного;

$K_3$  — коэффициент затратоемкости в зависимости от КСГ.

В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи (расходы 2 314,00 руб./вызов).

Учитывали также стоимость последующей кардио- и нейрореабилитации у пациентов после перенесённого ОИМ (КСГ № st37.010) или ОНМК (КСГ № st37.002, st37.003, st37.004). В качестве допущения было принято, что данную услугу пациенты получали однократно в течение года после события. При этом при расчёте стоимости ведения пациентов СД 2 с та-

Таблица 2

КСГ, применяемые для расчётов затрат на лечение осложнений СД 2

КСГ №	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль	Условие оказания помощи	Нозология	
323	st35.004	Другие болезни эндокринной системы, взрослые (уровень 1)	1,25	35	Эндокринология	КС	Гипогликемия
130	ds35.002	Другие болезни эндокринной системы, новообразования эндокринных желез доброкачественные, <i>in situ</i> , неопределённого и неизвестного характера, расстройства питания, другие нарушения обмена веществ	1,41	35	Эндокринология	ДС	Гипогликемия
74	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
75	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
76	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	13	Кардиология	КС	ОИМ с ТЛТ
97	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	15	Неврология	КС	ОНМК без ТЛТ
98	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	15	Неврология	КС	ОНМК с в/в ТЛТ
99	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	15	Неврология	КС	ОНМК с в/а ТЛТ
230	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27	Терапия	КС	ХСН
231	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	27	Терапия	КС	ХСН
221	st25.012	Операции на сосудах (уровень 5)	7,12	25	Сердечно-сосудистая хирургия	КС	ЧКВ ОИМ
350	st37.010	Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)	2	37	Реабилитация	КС	ОИМ
342	st37.002	Медицинская реабилитация при заболеваниях центральной нервной системы (4 балла по ШРМ)	1,82	37	Реабилитация	КС	ОНМК
343	st37.003	Медицинская реабилитация при заболеваниях центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	3,12	37	Реабилитация	КС	ОНМК
344	st37.004	Медицинская реабилитация при заболеваниях центральной нервной системы (6 баллов по ШРМ)	8,6	37	Реабилитация	КС	ОНМК

Условные обозначения: КСГ — клинико-статистическая группа; ШРМ — шкала реабилитации медицинской; КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар.

кими осложнениями, как ОИМ, использовали данные по РФ о типичной практике оказания медицинской помощи. Так, при расчёте стоимости 1 случая лечения ОИМ учитывалось распределение пациентов по типу инфаркта миокарда (с подъёмом и без подъёма сегмента ST — 37 и 63 % соответственно). Для определения соотношения пациентов по этому признаку использовали данные Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3» [14].

КСГ, использованные для расчёта прямых медицинских затрат, представлено в табл. 2.

Итоговые затраты, связанные с лечением осложнений СД 2, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Стоимость лечения 1 случая осложнения сахарного диабета 2-го типа**

Событие	Затраты, руб.
Гипогликемия (<3,9 ммоль/л глюкоза крови) — купирование в ДС	29 479,20
Тяжёлая гипогликемия (<3,0 ммоль/л глюкоза крови) — купирование в КС	42 416,75
Острый инфаркт миокарда	86 370,97
Стентирование (пЧКВ)	230 739,26
Ишемический инсульт, ОНМК	124 707,59
Медицинская кардиореабилитация	64 164,40
Медицинская нейрореабилитация	144 797,66
Стоимость ОИМ с реабилитацией	222 719,52
Стоимость ОНМК с реабилитацией	269 505,26
Госпитализация по поводу ХСН	39 529,35
Госпитализация по поводу ХБП	53 256,45

Анализ прямых немедицинских затрат (ДСн) (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) рассчитывали на основании количества больных, ставших инвалидами вследствие развития сердечно-сосудистых исходов СД 2, и размера пенсии по инвалидности, которая в 2018 г. составляла для инвалидов I группы 167 850,00 руб./год, II группы — 93 245,76 руб./год, III группы — 77 721,00 руб./год [15].

**Расчёт не прямых затрат**

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные осложнениями СД 2:

- расчёт недополученного ВВП на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1);
- оплата временной нетрудоспособности (IC2).

Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности (IC1) рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный

1 932,93 руб. (объём ВВП на душу населения в 2018 г. составлял 103 626,60 руб. [16]. При расчёте оплаты временной нетрудоспособности (IC2) учитывали среднюю начисленную заработную плату за 2018 г. Её умножали на количество дней временной нетрудоспособности в связи с развитием СС событий [17—20].

При подсчёте не прямых затрат было принято во внимание влияние каждого гипогликемического эпизода на трудоспособность [21], с учётом, что в случае тяжёлой гипогликемии потери составляют 7 рабочих дней, в случае лёгкой гипогликемии — 1 рабочий день. Средняя заработная плата в 2018 г. в РФ составляла 42 364 руб./мес., или 1 412,13 руб./сут. [22].

В ходе исследования проводился ретроспективный анализ агрегированной (без указания персональных данных пациентов) базы данных Федерального Регистра СД за 2016-2018 гг. (Федеральный регистр сахарного диабета Российской Федерации), осуществляемой ФГБУ НМИЦ «Эндокринологии» Минздрава РФ совместно с техническим оператором регистра ЗАО «Астон Консалтинг»). Критерий, по которому была сформирована база агрегированных данных по 355 690 записям в Регистре:

- смена и дальнейшая непрерывная терапия (моно/комбинированная) инсулинотерапия и/или терапия препаратами группы агПП-1 в течение как минимум 1 года.

Критерии исключения:

- смена классов гипогликемических препаратов в течение 2017—2018 гг.;
- отсутствие данных о динамике гликированного гемоглобина за 2017—2018 гг.

**Результаты и обсуждение**

Из 355 690 пациентов, включённых в исследование, мужчины составили 41,1 %, женщины — 58,9 %. Средний возраст составил 65 лет (при 95 % доверительном интервале (ДИ) от 58 до 71 года). После анализа назначенной в 2017 году фармакотерапии выявлено, что у 74 человек в 2017 году было произведено назначение ликсисенатида. Инсулинотерапия базальными инсулинами впервые в 2017 г. была назначена 16 047 пациентам. В группе ликсисенатида средний возраст пациентов составил 54 года [45;61], средний уровень  $HbA_{1c}$  — 6,85 % [6,45;7,93], в группе инсулина гларгин — 66 лет [59;72] и 7,2 % [6,5;8] соответственно.

После анализа частоты возникновения СС событий в группах наблюдения выявлено значительное снижение СС событий в группе пациентов, которым были назначены препараты группы агПП-1 в сравнении с группой пациентов, получавших инсулин гларгин (табл. 4).

Таблица 4

Частота развития СС событий в группах наблюдения, %

События	Назначение аГПП1	Назначение инсулина гларгин
ОИМ 2017	0,00	0,22
ОИМ 2018	0,00	0,11
ОНМК 2017	0,00	0,31
ОНМК 2018	0,00	0,34
ХБП 2017	1,35	4,11
ХБП 2018	4,05	4,98
СН 2017	2,70	1,36
СН 2018	1,35	1,24

Данные по частоте развития гипогликемий при стратегии применения инсулина гларгин и Соликва СолоСтар® представлены на рис. 1 [23]. Дозировки составили: для инсулина гларгин 53±23 ЕД на 30/26-й неделе терапии, для стратегии с использованием препарата Соликва СолоСтар® — 49±11 ЕД по инсулину гларгин в сутки.

Далее с учётом полученных данных были рассчитаны затраты на ведение гипотетической когорты из

1 000 человек. Согласно полученным результатам, суммарные затраты при использовании стратегии применения Соликва СолоСтар® оказались значительно ниже, чем при использовании стратегии с применением инсулина гларгин 100 ЕД/мл (табл. 5).

При анализе структуры затрат выявлено, что максимальное снижение затрат на ведение пациентов может дать назначение фиксированной комбинации инсулина гларгин и аГПП-1 (Соликва СолоСтар®) — снижение прямых затрат на 82,2 млн руб. за год терапии на 1 000 пациентов, в сравнении с назначением инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Вычисленные общие затраты при этом ниже на 104,5 млн руб. на 1 000 больных (рис. 2).

### Обсуждение результатов

В 2008 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration, Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами), а затем и Европейское медицинское агентство ввели требование обязательной оценки безопасности всех ССП с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне нового препа-

Таблица 5

### Суммарные затраты на стратегии терапии

Суммарные затраты при назначении инсулина гларгин 100 ЕД/мл			Суммарные затраты при назначении Соликва СолоСтар®	
Год	2017	2018	2017	2018
1	2	3	4	5
<b>Прямые медицинские затраты</b>				
Стоимость терапии СД 2, руб.	45 096 434	45 096 434	89 323 553	89 323 553
Затраты на осложнения СД 2: ИМ	499 651	235 946	3 009 723	0
ОНМК	822 942	906 916	3 641 963	0
ХБП	2 187 076	2 651 705	719 682	2 159 045
СН	539 473	490 206	1 602 541	534 180
Гипогликемии	161 251 229	161 251 229	104 061 580	104 061 580
Гипогликемии тяжёлые	27 995 055	82 288 495	27 995 055	27 995 055
<b>Прямые немедицинские затраты, руб.</b>				
Инвалидность	5 966 444	6 693 473	7 567 907	5 378 987
Выплаты по листам нетрудоспособности	2 952 180	3 470 100	2 200 528	2 792 977
Выплаты по листам нетрудоспособности-гипогликемии	19 885 152	19 885 152	8 507 296	8 507 296
<b>Итого, руб.</b>	<b>28 803 776</b>	<b>30 048 725</b>	<b>18 275 731</b>	<b>16 679 260</b>
<b>Сумма прямых затрат, руб.</b>	<b>267 195 637</b>	<b>322 969 657</b>	<b>248 629 827</b>	<b>240 752 673</b>
<b>Непрямые затраты (потеря ВВП-гипогликемии), руб.</b>	<b>36 822 282</b>	<b>36 822 282</b>	<b>15 753 365</b>	<b>15 753 365</b>
<b>Непрямые затраты (потеря ВВП), руб.</b>	<b>5 466 692</b>	<b>6 425 749</b>	<b>4 074 822</b>	<b>5 171 889</b>
<b>Общие затраты, руб.</b>	<b>309 484 611</b>	<b>366 217 687</b>	<b>268 458 013</b>	<b>261 677 927</b>
<b>Разница (руб.)</b>	<b>2-4</b>	<b>3-5</b>		
	41 026 598	104 539 760		

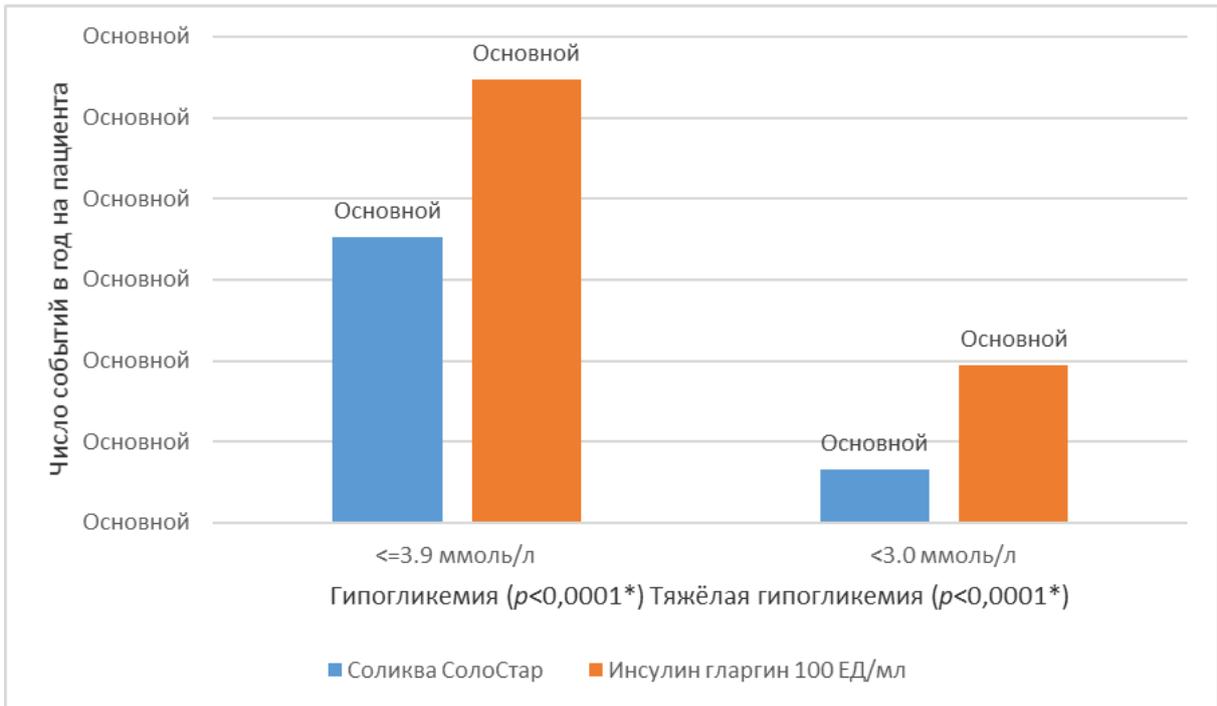


Рис. 1. Частота развития гипогликемий в расчёте на 1 пациента в год [23]

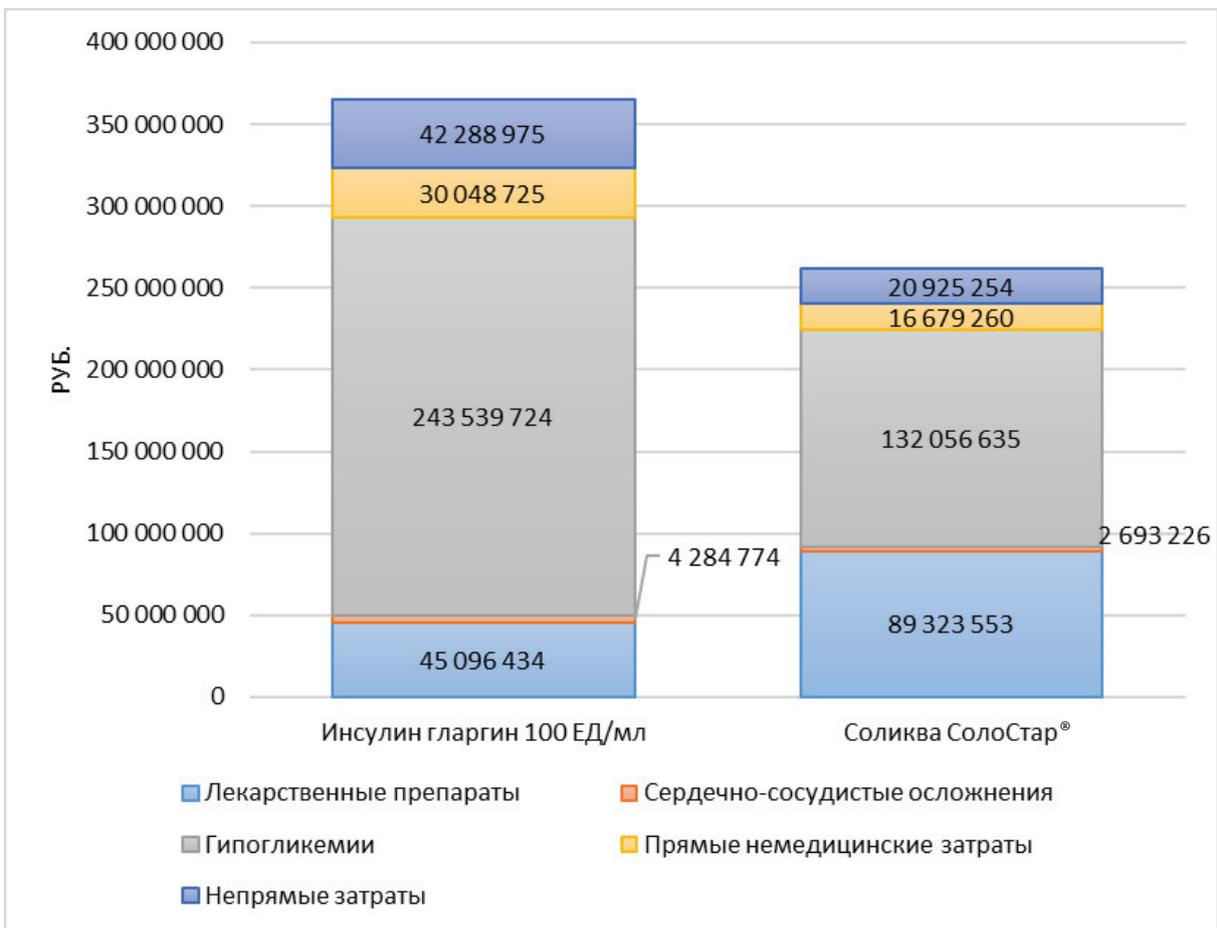


Рис. 2. Структура затрат на ведение пациентов с СД 2

рата по сравнению с плацебо (non-inferiority) [24]. В связи с этим соблюдение требований к сердечно-сосудистой безопасности гипогликемической терапии становится ещё более значимым. Не менее важной является проблема гипогликемических состояний при интенсификации терапии, особенно препаратами инсулина, что во многом объясняет клиническую инертность врачей и пациентов [25]. Однако влияние сердечно-сосудистых эффектов гипогликемических препаратов и их безопасности с точки зрения развития гипогликемических состояний на стоимость ведения таких пациентов зачастую остаётся недооценённым.

Согласно полученным результатам, стоимость собственно лекарственной терапии при использовании инсулина гларгин 100 ЕД/мл — это около 12 % всех затрат на таких пациентов, включая затраты на купирование СС осложнений и гипогликемий. При использовании Соликва СолоСтар®, несмотря на большую утилитарную стоимость в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, положительное её влияние на частоту развития СС осложнений и резкое сокращение количества гипогликемий, требующих оказания медицинской помощи, приводит к снижению затрат, в том числе и системы здравоохранения.

### Выводы

1. На основании результатов оценки данных Регистра и данных по потреблению ресурсов в системе здравоохранения разработана математическая модель прогнозирования затрат на ведение пациентов с СД 2 в условиях реальной клинической практики в РФ с использованием различных гипогликемических препаратов.

2. Прямые медицинские затраты при применении препарата Соликва СолоСтар® ожидаются на 23,5 % ниже в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, несмотря на то, что утилитарная стоимость (за ЕД активности) у последнего ниже.
3. Общие расчётные затраты при использовании стратегии инсулин гларгин + аГПП-1 (Соликва СолоСтар®) ниже (на 2,5 % в год), чем при применении только инсулина гларгин 100 ЕД/мл (повышение общих расходов 18,4 % за год). При сравнении общих затрат на эти две стратегии разница составляет почти 21 % (использование препарата Соликва СолоСтар® экономичнее в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл).
4. При использовании Соликва СолоСтар® положительное влияние препарата на частоту развития СС осложнений и отсутствие повышения риска гипогликемий, требующих оказания медицинской помощи, приводит к снижению расходов системы здравоохранения (экономия при лечении 1 000 больных может составить 6 780 086 руб. в год).

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликте интересов.** Работа выполнена при поддержке АО «Санofi Россия», что не повлияло на полученные данные и их интерпретацию.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность д. м. н., профессору О.И. Карпову за помощь в подготовке финальной редакции рукописи.

**Участие авторов.** Недогода С.В. — разработка концепции анализа, редактирование статьи; Саласюк А.С. — расчёты, написание статьи; Барыкина И.Н. — расчёты, анализ полученных данных; Смирнова В.О. — расчёты; Фролов М.Ю. — разработка концепции анализа, редактирование статьи.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Недогода Сергей Владимирович**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN-код: 7005-7846

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

**Саласюк Алла Сергеевна**

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-код: 2651-2916

к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

**Nedogoda Sergey**

*Corresponding author*

e-mail: nedogodasv@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

SPIN-code: 7005-7846

MD, DrSci., professor, Head of the Department of Therapy and Endocrinology in the Faculty of Postgraduate Education FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

**Salasyuk Alla**

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-code: 2651-2916

MD, Ph.D., assistant of the Department of Therapy and Endocrinology in the Faculty of Postgraduate Education, FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

**Барыкина Ирина Николаевна**  
ORCID ID: 0000-0002-7061-6164  
SPIN-код: 5894-7499

к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

**Смирнова Виктория Олеговна**  
ORCID ID: 0000-0002-0646-5824  
SPIN-код: 4601-9910

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

**Фролов Максим Юрьевич**  
ORCID ID: 0000-0002-7061-6164  
SPIN-код: 7585-1728

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

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

MD, Ph.D., associate professor of the Department of Therapy and Endocrinology in the Faculty of Postgraduate Education, FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

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

post-graduate student of the Department of Therapy and Endocrinology in the Faculty of Postgraduate Education, FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

**Frolov Maxim**  
ORCID ID: 0000-0002-0389-560X  
SPIN-code: 7585-1728

Ph.D., associate professor of the Department of Clinical Pharmacology & Intensive Care, FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

## Литература / References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 8 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org> обращение к ресурсу 02.01.2019.

2. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.

3. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.518-527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):518-527 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153

4. Инструкция по медицинскому применению препарата СолоСтар®. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Soliqua SoloStar®. (In Russ).] [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c5d73eb9-398a-45cf-920b-bdd7519f28d1&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c5d73eb9-398a-45cf-920b-bdd7519f28d1&t=). Обращение к ресурсу 02.01.2019.

5. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026-2035.

6. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1972-1980.

7. Протокол заседания Комиссии Минздрава России по формированию Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов для оказания медицинской помощи от 18.07.2019 г., Москва. [Protokol zasedaniya Komissii Minzdrava Rossii po formirovaniyu Perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi ot 18.07.2019 g., Moscow. (In Russ).] <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii>, обращение к ресурсу 01.08.2019.

8. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2 типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2.

— С.4-14. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Economic perspectives of an effective diabetes mellitus type 2 control with fixed combination of basal insulin analog and GLP-1 agonist. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;2:4-15 (In Russ)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10068

9. Колбин А.С., Курьлев А.А., Балькина Ю.Е. и др. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.25-35. [Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, et al. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;2:25-35 (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070

10. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 01.02.2019.

11. <https://fas.gov.ru/documents/684978>, обращение к ресурсу 03.04.2019.

12. Минздрав России, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2019 г. (протокол заседания от 12.11.2018 № 66/11/15). [Minzdrav Rossii, Federal'nyj fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. Metodicheskie rekomendacii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv OMS na 2019 g. (protokol zasedaniya ot 12.11.2018 № 66/11/15). (In Russ).] <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/etodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoj-pomoshchi-za-schet-sredstv-obyazatel'nogo/>, обращение к ресурсу 01.03.2019.

13. Постановление Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 10.12.2018 №1506 «O programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyj period 2020 i 2021 godov». (In Russ).] <http://government.ru/docs/35025/>, обращение к ресурсу 01.03.2019.

14. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3» характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. — 2016. — №4. — С.16-24. [Erlikh AD, Gratsianskiy NA. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3" — characteristic of patients and treatment during initial hospitalization. *Cardiology.* 2016;4:16-24. (In Russ).] DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24

15. <http://www.pfrf.ru/>, обращение к ресурсу 01.03.2019.

16. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/rates/46880c804a41fb53bdcebf78e6889fb6](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/rates/46880c804a41fb53bdcebf78e6889fb6), обращение к ресурсу 01.03.2019/

17. Приказ Минздрава России от 01.07.2015 г. №404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром

инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями от 01.09.2017 г.)). [Приказ Минздрава России от 01.07.2015 г. №404н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями от 01.09.2017 г.)». (In Russ).]

18. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 г. №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». [Приказ Минздрава России от 29.12.2012 г. №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». (In Russ).]

19. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. №1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности». [Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. №1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности». (In Russ).]

21. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665-671. DOI: 10.1016/j.jval.2011.02.001

22. Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по

экономике Российской Федерации в 1991-2018 гг. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislenная заработная плата работников в целом по экономике Rossijskoj Federacii v 1991-2018 gg. (In Russ).] [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/), обращение к ресурсу 01.02.2019 г.

23. Meier J, Anderson J, Wysham C, et al. Propensity-score matched patient-level comparison of iGlarLixi and basal-bolus regimen in patients with Type 2 Diabetes. — 786 EASD 2018 1—5 October Berlin, Germany.

24. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — №8. — С.79-91. [Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Type 2 Diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:79-91. (In Russ).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>

25. Williams SA, Shi L, Brennehan SK, et al. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):399-406. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.002

# Клинико-экономический анализ применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадобутрол и гадотеридол для проведения магнитно-резонансной томографии

Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

**Аннотация.** Контрастные лекарственные средства на основе гадолиния представляют собой парамагнитные вещества, позволяющие при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) улучшить контрастность изображения. Есть данные, указывающие на существенное накопление в тканях гадолиния при использовании линейных парамагнитных контрастных препаратов. Данный эффект выражен в меньшей степени у парамагнитных гадолиниевых соединений с макроциклической структурой, что делает актуальным их более широкое применение. *Цель.* Сравнительная оценка клинико-экономических последствий применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадотеридол и гадобутрол для проведения МРТ-диагностики. *Методология.* Построена модель «дерево решений» с горизонтом моделирования равным 1 год. Модель учитывала особенности назначения препаратов сравнения, анализу подлежали только прямые медицинские затраты. В качестве критерия эффективности было выбрано число выявленных образований. Ввиду отсутствия данных, которые указывали бы на наличие различий между сравниваемыми препаратами в плане эффективности или безопасности, был использован анализ «минимизации затрат» (СМА). Далее проведён анализ влияния на бюджет (АВБ), расчёт проводился на число пациентов в РФ, которым выполнено МРТ-исследование головного мозга с контрастированием. Для оценки устойчивости полученных результатов проведён анализ чувствительности. *Результат.* Препарат гадотеридол показал превосходство как в рамках СМА (величина экономии составила 21,51 %), так и в рамках АВБ (выявлено снижение бюджетного бремени на 10,31 %, что в абсолютном выражении означает экономию 15 735 332 руб. бюджетных средств). Анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели. *Заключение.* Клинико-экономический анализ эффективности применения гадотеридола в сравнении с гадобутролом показал, что расширение практики применения препарата гадотеридол в условиях российского здравоохранения является экономически целесообразным.

**Ключевые слова:** гадотеридол; гадобутрол; магнитно-резонансная томография; томография; клинико-экономический анализ; анализ минимизации затрат; анализ влияния на бюджет

## Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадобутрол и гадотеридол для проведения магнитно-резонансной томографии // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — № 3. — С.23—31. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10080.

## Clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based compounds for use in magnetic resonance imaging diagnostics

Cheberda AE, Belousov DU

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

**Abstract.** Gadolinium-based contrast compounds are paramagnetic chemicals that allow enhancing contrast during magnetic resonance imaging (MRI) tomographic investigation. It's known that linear gadolinium-based paramagnetic compounds cause permanent accumulation of gadolinium in tissues. This effect is less pronounced in macrocyclic gadolinium-based compounds, which makes them increasingly relevant. *Aim.* Evaluate clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based contrast gadoteridol compared with gadobutrol for MRI diagnostics. *Methodology.* Decision tree model with one-year time horizon was constructed. Model accounted for specific parameters of administration of each of compared contrasts. Only direct medical costs evaluated. The number of detected anomalies selected as effectiveness criterion. We used cost minimization analysis (CMA) because there were no differences in effectiveness. Then we performed the budget impact analysis (BIA), accounting to number of patients receiving MRI of brain in the Russian Federation. Relevant sensitivity analyses carried out. *Result.* Gadoteridol was superior both in CMA (cost reduction reached 21.51 %) and BIA (budget burden reduced by 10.31 % which amounts to 15 735 332 rubles). Sensitivity analysis confirms the model robustness. *Conclusion.* Clinical and economic analysis of gadoteridol compared with gadobutrol demonstrated that expansion of gadoteridol use in Russian healthcare is economically feasible.

**Keywords:** gadoteridol; gadobutrol; tomography; pharmacoeconomics; cost minimization analysis; budget impact analysis

## For citation:

Cheberda AE, Belousov DU. Clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based compounds for use in magnetic resonance imaging diagnostics. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:23—31. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10080.

## Введение

Контрастные лекарственные средства на основе гадолиния представляют собой парамагнитные вещества, позволяющие при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) улучшить контрастность изображения и облегчить выявление аномалий и повреждений в различных органах и тканях, включая ЦНС [1]. МРТ-диагностика имеет широкий спектр показаний [1, 2]. Доля контрастных исследований не превышает 11 % [3]. Применение данных препаратов критически важно для успешной диагностики заболеваний многих систем органов, в особенности заболеваний головного мозга, онкологических заболеваний, выявления отдалённых метастазов [2, 4]. Контрастные препараты на основе гадолиния подразделяются на линейные и макроциклические [1, 2, 4]. Оба типа препаратов успешно применяются для МРТ-диагностики, однако современные исследования установили, что линейные препараты обладают большей способностью высвободить гадолиний, что приводит к его постепенному долгосрочному накоплению в органах и тканях [5—9]. Хотя на данный момент отсутствуют основания уверенно утверждать наличие патологического эффекта в результате накопления гадолиния [10], невозможно полностью исключить вероятность отсроченных осложнений (при этом обращает на себя внимание тот факт, что долгосрочное накопление гадолиния изменяет МРТ-картину при последующих исследованиях, которые в дальнейшем могут понадобиться пациенту [8]). Комитет по лекарственным средствам для использования человеком Европейского медицинского агентства принял решение об ограничении применения линейных гадолиниевых контрастов [9]. Макроциклические препараты гадолиния имеют минимальную выраженность накопления гадолиния в органах и тканях [7]. В РФ применение линейных препаратов гадолиния разрешено, однако в письме Министерства здравоохранения РФ заявителям регистрации и производителям линейных гадолиний-содержащих лекарственных препаратов [11] указано на то, что линейные препараты должны применяться только в качестве препаратов второй линии. Это делает особенно актуальными все вопросы, связанные с более широким внедрением в практику макроциклических препаратов гадолиния, включая вопросы относительно их сравнительной клинико-экономической эффективности.

Хотя в РФ уже имеется клинико-экономическое исследование парамагнитных веществ для контрастирования при проведении МРТ [12], сравнительная оценка именно макроциклических препаратов гадолиния до настоящего времени не проводилась. Такого рода оценка представляет большой интерес как с позиции медицинских организаций, использующих данную группу, так и с позиции государственного регулирования [13].

**Целью исследования** является оценка клинико-экономических и финансовых последствий применения препарата гадогтеридол в сравнении с препаратом гадобутрол для проведения МРТ-диагностики в условиях российской клинической практики.

**Гипотеза исследования.** В качестве исходной гипотезы выбрано предположение о наличии клинико-экономического преимущества у препарата гадогтеридол.

## Материалы и методы

В качестве критерия эффективности для данного исследования выбрано число выявленных образований. Это объективный показатель, удобный для количественной оценки и часто используемый в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), посвящённых свойствам средств для контрастирования.

Наблюдение за пациентами заканчивалось после выполнения процедуры, что является допущением, ранее уже успешно применённым в контексте клинико-экономического анализа контрастных препаратов для МРТ в условиях РФ [12], и уменьшает число допущений, связанных с выбором патологии, для диагностики которой применяется МРТ с контрастированием, и моделированием течения этой патологии.

Клинико-экономический анализ проведён согласно соответствующим отраслевым стандартам и методическим рекомендациям [14—16].

Учитывались прямые медицинские затраты, а именно затраты на сами контрастные препараты, а также на шприцы в случае, если шприц не является частью комплекта поставки (для всех упаковок гадогтеридола и упаковок гадобутрола 15 мл).

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2019 года. Дисконтирование затрат не проводилось поскольку временной горизонт не превысил один год [16].

**Сравнение показателей эффективности и безопасности.** В анализ включались только РКИ с выборкой более 100 человек. Исследование *Koenig M, et al.* [17] не было включено ввиду сравнительно небольшой выборки (51 человек) и использования методологии внутрисубъектного сравнения в методологии исследования. Список и характеристики включённых в анализ публикаций приведены в табл. 1.

Доступные данные клинических исследований не позволяют утверждать, что между сравниваемыми препаратами имеются достоверные различия в отношении эффективности в рамках выбранного критерия эффективности. Различий в плане безопасности также не выявлено.

Помимо данных РКИ авторами проанализирован обзор *Kanal E, et al.* [20], посвящённый гадолиний-содержащим препаратам в целом, и оценивающий доступную доказательную базу в отношении их

Таблица 1

Характеристики клинических исследований, посвящённых сравнительной эффективности и безопасности препаратов гадотеридол и гадобутрол, включённых в данный анализ

Исследование	Популяция	Тип	Препараты	Кол-во чел.	Результат
Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study [18]	Пациенты старше 18 лет, получившие направление на проведение МРТ с контрастированием на основании симптомов либо ранее проведённого МРТ без контрастирования	Двойное слепое многоцентровое РКИ	Гадотеридол или гадобутрол в дозе 0,1 ммоль на кг массы тела	402 (380 пациентов завершили)	Показано, что гадотеридол не уступает гадобутролу в отношении числа выявленных образований. Не выявлено существенных различий в отношении СНЯ
TRUTH (Are there differences between macrocyclic gadolinium contrast agents for brain tumor imaging? Results of a multicenter intra-individual crossover comparison of gadobutrol with gadoteridol) [19]	Пациенты старше 18 лет с подозрением на онкологическое поражение головного мозга	Двойное слепое многоцентровое перекрёстное РКИ	Гадотеридол или гадобутрол в дозе 0,1 ммоль на кг массы тела	229 (209 пациентов завершили)	Не выявлено различий в отношении числа выявленных образований и дифференцирования злокачественных образований. Не выявлено значимых различий в отношении СНЯ

Примечание: СНЯ — серьёзные нежелательные явления.

эффективности, безопасности и особенностей применения.

В ходе проведённого анализа доступной информации не обнаружено различий в безопасности или эффективности [18—20], следовательно, для оценки клинико-экономических характеристик выбран анализ «минимизации затрат».

Для оценки финансовых последствий расширения практики применения для МРТ-диагностики с контрастированием препарата гадотеридол использовался анализ влияния на бюджет (АВБ). Начальным состоянием являлась текущая практика, при этом в качестве целевой популяции использовалось опубликованное значение числа случаев МРТ-исследований головного мозга с контрастированием [3].

**Структура модели.** За основу была взята модель «дерево решений», уже зарекомендовавшая себя при проведении клинико-экономической оценки парамагнитных контрастных препаратов в контексте российского здравоохранения [12]. Модели «дерево решений» хорошо подходят для оценки сравнительно быстро протекающих процессов, таких как эпизод проведения МРТ-диагностики с контрастированием. Поскольку сравнивались только два препарата, модель упростили путём удаления этапа выбора органов и систем, в отношении которых проводилось МРТ-обследование с контрастированием (рис. 1).

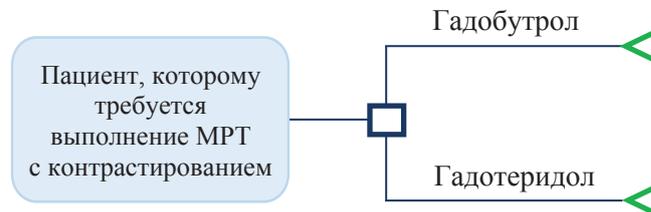


Рис. 1. Модель «дерева решений» для экономической оценки контрастных препаратов

В качестве массы пациента использовалось значение 75 кг.

При анализе использовались стандартные дозировки в соответствии с инструкцией по применению (0,1 ммоль/кг (0,2 мл/кг) для гадотеридола и 0,1 мл/кг для гадобутрола) [21, 22]. Модель учитывала возможность применения различных величин упаковок для оптимизации потребления препарата, при этом рассчитывалось такое сочетание флаконов и шприцов различных объёмов, которое позволяет избежать неполное использование препарата (для пациента массой 75 кг это 1 флакон гадотеридола объёмом 15 мл либо 1 шприц гадобутрола объёмом 7,5 мл).

Для того, чтобы оценить влияние максимальных разрешённых инструкцией доз (0,3 ммоль/кг (0,6 мл/кг) для гадотеридола и 0,3 мл/кг для гадобутрола) [21, 22] на клинико-экономические показатели сравниваемых препаратов, был проведён дополнительный анализ чувствительности.

Таблица 2

Стоимость препаратов, используемых для расчёта затрат на лекарственную терапию

Препарат	Объём, мл	Форма выпуска	Число флаконов / шприцов в уп.	Цена упаковки, руб. (без НДС и оптовой надбавки)
Гадобутрол	5	шприц	5	9 757,88
	7,5	шприц	5	12 881,89
	15	флакон	5	29 423,23
Гадотеридол	10	флакон	1	1 340,00
	15	флакон	1	2 010,00
	20	флакон	1	2 680,00

**Расчёт затрат, обусловленных применением препаратов сравнения.** В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты. Данные о стоимости консультации врача и самой процедуры МРТ проанализированы [23], но в исследовании не учитывались, так как число консультаций и затраты на проведение самой процедуры МРТ будут идентичны для сравниваемых парамагнитных средств.

Поскольку между исследуемыми препаратами нет разницы в отношении частоты развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) [18—20], а также учитывая то, что макроциклические парамагнитные препараты в целом обладают малой частотой нежелательных явлений (НЯ), большинство из которых являются лёгкими и умеренными реакциями непереносимости [24, 25], учёта прямых медицинских затрат на лечение НЯ не проводилось.

Стоимость препарата гадобутрол определялась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [26].

Стоимость препарата гадотеридол рассчитывалась исходя из предлагаемой к регистрации предельной цены производителя в случае включения его в перечень ЖНВЛП.

При оценке стоимости препаратов учитывались НДС (10 %) и оптовая надбавка в размере 11,84 % (средняя российская оптовая региональная надбавка) [27].

Расчёт итоговой цены осуществлялся по формуле, представленной ниже:

$$C_f = C \times (1 + ON) \times (1 + NDS)$$

где:  $C_f$  — окончательная цена с учётом оптовой надбавки и НДС, руб.

$C$  — исходная цена, руб.

$NDS$  — НДС, в долях единицы (0,10)

$ON$  — средняя российская оптовая региональная надбавка, в долях единицы (0,1184)

Расчёт затрат на лекарственную терапию приведены в табл. 3.

**Расчёт показателя минимизации затрат.** На основании результатов моделирования и расчёта стоимости одной процедуры МРТ с контрастированием для каждого из сравниваемых препаратов проводился анализ «минимизации затрат», в ходе которого рассчитывалась абсолютная разница в затратах. Отрицательная величина указывает на возникновение экономии (снижение затрат) при использовании исследуемого метода. Расчёт проводился по следующей формуле [27, 28]:

$$CM = DC_1 - DC_2$$

где:  $CM$  — абсолютная разница в затратах при применении исследуемого вмешательства по сравнению с альтернативным, руб.

$DC_1$  — прямые медицинские затраты при применении исследуемого метода лечения, руб.

$DC_2$  — прямые медицинские затраты при применении альтернативного метода лечения, руб.

Таблица 3

Расчёт затрат на диагностику с использованием сравниваемых парамагнитных препаратов (масса пациента 75 кг), с учётом оптимизации расхода препарата (использование оптимального объёма и числа флаконов/шприцов)

Препарат	Стоимость уп., руб. (без НДС и оптовой надбавки)	Стоимость 1 флакона / 1 шприца, руб. (без НДС и оптовой надбавки)	Стоимость 1 флакона / 1 шприца, руб. (с НДС и оптовой надбавкой)	Стоимость дополнительных расходных материалов (шприц) для введения препарата, руб. (с НДС)	Стоимость требуемого количества препарата на 1 МРТ, руб. (с НДС и оптовой надбавкой)	Затраты на 1 МРТ с учётом НДС, оптовой надбавки и расходных материалов (шприц), (масса пациента 75 кг), руб.
Гадобутрол 7,5 мл	12 881,89	2 576,38 (шприц)	3 169,56	0	3 169,56	3 169,56
Гадотеридол 15 мл	2 010,00	2 010,00 (флакон)	2 472,78	15,00	2 472,78	2 487,78

Таблица 5

Анализ влияния на бюджет

Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.	128 221
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	152 685 207,78
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	136 949 875,37
Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)	10,31 (15 735 332)
Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотеридола на 50 %, чел.	6 325

**Анализ влияния на бюджет** проводился на основании эпидемиологических данных о числе пациентов, которым показано проведение МРТ-исследования головного мозга с контрастированием, так как спектр показаний к применению сравниваемых препаратов широк, а РКИ преимущественно посвящены заболеваниям ЦНС [18—20]. В работе *Тюрина И.Е.* [3] опубликовано число всех МРТ-исследований головного мозга в РФ за 2016 год, проведённых с использованием контрастирования, составляющее 128 221 случаев. Эта популяция пациентов была использована для проведения АВБ.

**Описание текущей и ожидаемой (моделируемой) практики.** В основу расчётов были приняты данные базы Курсор Маркетинг за 2018 год. Принимая во внимание тот факт, что дозировки, количество флаконов/шприцов в потребительской упаковке для разных препаратов для МРТ-контрастирования различны, осуществляли перерасчёт на упаковку № 1 независимо от дозировки для унификации данных.

Согласно адаптированным данным базы Курсор Маркетинг в пересчёте на количество упаковок № 1, доля препарата гадобутрол составляет 36 %, а для препарата гадотеридол — 2 % [30].

Для проведения АВБ было принято допущение, что процентные доли препаратов, применяемые у целевой когорты пациентов, описанной выше, соответствуют распределению данных препаратов на рынке в целом (это связано с тем, что исследуемые препараты обладают достаточно широкими показаниями, а данные базы Курсор Маркетинг не позволяют оценить, какая часть из полученных значений приходится на неврологическую практику в целом и исследования головного мозга в частности).

Для оценки ожидаемой практики построен сценарий сравнения (сценарий 2), в рамках которого 50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол.

**Результаты**

**Результаты моделирования и анализа «минимизации затрат»** показаны в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Анализ минимизации затрат (1 год)

Препарат	Гадотеридол	Гадобутрол
Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.	2 487,78	3 169,56
-21,51 % (экономия 681,78 руб. при использовании гадотеридола)		

Разница в затратах при применении гадотеридола по сравнению с гадобутролом составила 21,51 % с возникновением экономии в пользу гадотеридола.

**Результаты анализа влияния на бюджет** представлены в табл. 5.

Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что расширение практики использования препарата гадотеридол сопряжено с экономией бюджетных средств более 10 % (10,31 %), что в абсолютном выражении составляет 15 735 332 руб.

Эта сумма позволит дополнительно провести 6325 процедур МРТ с контрастированием (при условии, что для них также будет использован гадотеридол).

**Анализ чувствительности**

Были проведены анализы чувствительности по следующим параметрам: в рамках анализа «минимизации затрат» проводилась оценка влияния изменения цены на исследуемые препараты и повышения их дозы; в рамках АВБ — оценка влияния изменения цены, повышения дозы, изменения численности популяции.

Следует отметить, что при использовании высоких доз для оптимизации расходования гадобутрола используется 1 шприц 7,5 мл (поставляется в шприцах) и один флакон 15 мл (поставляется во флаконах). Поскольку использовать комплектный шприц из поставки гадобутрола 7,5 мл в этой ситуации не практично, в данном случае также требуется использование дополнительного шприца. Эта особенность была учтена. В ходе расчёта АВБ для дополнительного анализа чувствительности, посвящённого влиянию использования высоких доз (0,3 ммоль/кг (0,6 мл/кг) для гадотеридола и 0,3 мл/кг для гадоутрола), использовались эпидемиологические показатели когорты пациентов, у которых проводится поиск отдалённых метастазов в головном мозге с помощью МРТ (при этом используются приведённые выше дозы контрастных парамагнитных препаратов) [21, 22]. В частности, для этого дополнительно анализа использовались данные пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Эта патология была

выбрана потому, что для неё характерна высокая частота отдалённого метастазирования в головной мозг (39-48 %) [31, 32] и, следовательно, особенно актуально применение исследуемых парамагнитных контрастных препаратов.

Общее число впервые в жизни установленных злокачественных онкологических поражений с локализацией «Трахея, бронхи, лёгкое» в 2017 году в РФ

составило 49 057 [33]. При этом известно, что немелкоклеточный рак лёгкого составляет более 85 % всех онкологических поражений лёгкого [34, 35]. Таким образом, для данного анализа чувствительности численность целевой популяции составила 41 698 человек. Результаты приведены в табл. 6-12.

Проведённые анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели.

Таблица 6

**Анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»: повышение цены на гадотеридол на 15 % (1 год)**

Препарат	Гадотеридол	Гадобутрол
Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.	2 858,69	3 169,56
-9,81 % (экономия 310,87 руб. при использовании гадотеридола)		

Таблица 7

**Анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»: понижение цены на гадобутрол на 15 % (1 год)**

Препарат	Гадотеридол	Гадобутрол
Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.	2 487,78	2 694,12
-7,66 % (экономия 206,34 руб. при использовании гадотеридола)		

Таблица 8

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»: использование высоких доз парамагнитных препаратов (1 год)**

Препарат	Гадотеридол	Гадобутрол
Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.	7 433,34	10 424,09
-28,69 % (экономия 2 990,75 руб. при использовании гадотеридола)		

Таблица 9

**Анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет: повышение цены на гадотеридол на 15 % (1 год)**

Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.	128 221
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	153 636 376,80
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	146 461 565,59
<b>Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)</b>	<b>4,67 (7 174 811)</b>
<b>Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотеридола на 50 %, чел.</b>	<b>2 884</b>

Таблица 10

**Анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет: понижение цены на гадобутрол на 15 % (1 год)**

Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.	128 221
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	130 739 106,57
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	125 976 824,77
<b>Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)</b>	<b>3,64 (4 762 281)</b>
<b>Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотеридола на 50 %, чел.</b>	<b>1 914</b>

Таблица 11

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
изменение численности целевой популяции пациентов (1 год)**

<b>Повышение численности пациентов</b>	
Число пациентов (+15 %), чел.	147 454
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	175 587 810,33
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	157 492 196,47
Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)	10,31 (18 095 613)
<b>Понижение численности пациентов</b>	
Число пациентов (-15 %), чел.	108 988
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	129 782 605,23
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	116 407 554,28
Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)	10,31 (13 375 050)

Таблица 12

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
использование высоких доз парамагнитных препаратов (1 год)**

Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.	41 698
Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.	162 678 041,96
Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.	140 230 549,13
Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)	13,80 (22 447 493)

**Основные выводы**

Настоящее клинико-экономическое исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность рассматриваемых парамагнитных контрастных препаратов. Так, было установлено, что:

- на данный момент нет оснований утверждать, что между сравниваемыми препаратами есть разница в эффективности и безопасности;
- проведённый анализ «минимизации затрат» показал существенное преимущество гадотеридола (снижение прямых медицинских затрат на 21,51 %);
- анализ влияния на бюджет показал, что расширение применения гадотеридола на 50 % позволит снизить бюджетное бремя более чем на 10 %. В абсолютном выражении эта экономия составляет 15 735 332 руб., что позволит осуществить 6325 дополнительных процедур МРТ с контрастированием гадотеридолом.

Таким образом, проведённый клинико-экономический анализ подтвердил гипотезу данного ис-

следования о наличии клинико-экономического преимущества у препарата гадотеридол, при этом данное преимущество сопряжено с возникновением экономии бюджетных средств.

**Заключение**

Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата гадотеридол в сравнении с препаратом гадобутрол показал, что расширение практики применения препарата гадотеридол для выполнения МРТ-диагностики с контрастированием в условиях российского здравоохранения является экономически целесообразным.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Конфликт интересов.** Данное клинико-экономическое исследование было профинансировано АО «Р-Фарм», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чеберда Алексей Евгеньевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

**Cheberda Alexey**

*Corresponding author*

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

PhD, MBA, Executive Director, LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

**Belousov Dmitry**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Литература / References

1. Гомболевский В.А., Лайпан А.Ш., Бадюл М.И., и др. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып.15. — М.: 2018. [Gombolevsij VA, Lajpan ASH, Badyul MI, et al. Osobennosti primeneniya kontrastnyh preparatov v luchevoj diagnostike / Seriya «Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki». Вып.15. Moscow: 2018. (In Russ).]

2. Лучевая диагностика: Учебник Том 1 / под ред. Труфанов Г.М. Геотар-медиа; 2007. [Luchevaya diagnostika: Uchebnik Tom 1 / pod red. Trufanov G.M. Geotar-media; 2007. (In Russ).]

3. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2017. — Т.98, — №4. — С.219-226. [Tyurin IE. Radiology in the russian federation in 2016. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2017;98(4):219-226. (In Russ).] DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226

4. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / под ред. Тернова С.К. Геотар-медиа; 2012. [Osnovy luchevoj diagnostiki i terapii: nacional'noe rukovodstvo. Seriya «Nacional'nye rukovodstva po luchevoj diagnostike i terapii» / pod red. Ternova SK. Geotar-media; 2012. (In Russ).]

5. Murata N, et al. Gadolinium tissue deposition in brain and bone. *Magn. Reson. Imaging*. 2016;34(10):1359-1365. DOI: 10.1016/j.mri.2016.08.025

6. Maximova N, et al. Hepatic Gadolinium Deposition and Reversibility after Contrast Agent—enhanced MR Imaging of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Radiology*. 2016;281(2):418-426. DOI: 10.1148/radiol.2016152846

7. Murata N, et al. Macrocyclic and Other Non—Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest. Radiol*. 2016;51(7):447-453. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000252

8. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev*. 2016;38(3):331-336. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.08.009

9. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues 21 July 2017 EMA/457616/2017.

10. FDA Identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue Safety announcement [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm559654.pdf> (дата обращения: 24.01.2019).

11. Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации Заявителям регистрации и производителям линейных гадолиний-содержащих лекарственных препаратов от 15.08.2018 года номер 20-3/1541. [Pis'mo Ministerstva Zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii Zayavitelyam registracii i proizvoditelyam linejnyh gadolinij-soderzhashchih lekarstvennyh preparatov ot 15.08.2018 goda nomer 20-3/1541. (In Russ).]

12. Колбин А.С., Вилум И.А. Оценка экономической целесообразности применения контрастного препарата Мультихэкс // *Качественная клиническая практика*, 2014;(1):57-67. [Kolbin AS, Vilum IA. Assessment of the economic evaluation of the contrast agent MultiHance. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;(1):57-67. (In Russ).]

13. Постановление Правительства № 871 от 28 августа 2014 г. «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Postanovlenie Pravitel'stva № 871 ot 28 August 2014 «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ).]

14. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 №163 vmeste s ost 91500.14.0001-2002. [Electronic resource]. (In Russ).]

15. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoj ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii ot «23» december 2016 № 145-od [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 02.12.2018).

16. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzh et v ramkah realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii ot «23» december 2016 145-od [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 02.12.2018).

17. Koenig M, et al. Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol versus gadoteridol in patients with primary and secondary brain tumours, evaluated in a blinded read. *Eur. Radiol*. 2013;23(12):3287-3295. DOI: 10.1007/s00330-013-2946-3

18. Gutierrez JE, et al. Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. *Magn. Reson. Insights*. 2015;8(8):1-10. DOI: 10.4137/MRI.S19794

19. Maravilla KR, et al. Are There Differences between Macrocyclic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). *Am. J. Neuroradiol*. 2015;36(1):14-23. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4154>

20. Kanal E, Maravilla K, Rowley HA. Gadolinium Contrast Agents for CNS Imaging: Current Concepts and Clinical Evidence. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(12):2215-2226. DOI: 10.3174/ajnr.A3917
21. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Препарат Гадотеридол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Preparat Gadoteridol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e691a00f-04f6-4539-bb2b-88f170de6ca2&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e691a00f-04f6-4539-bb2b-88f170de6ca2&t=) (дата обращения: 15.02.2019).
22. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Препарат Гадобутрол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra predel'nyh otpusknyh cen. Preparat Gadobutrol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d7d04ed2-156d-451e-a81b-77ac7499f785&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7d04ed2-156d-451e-a81b-77ac7499f785&t=) (дата обращения: 15.02.2019).
23. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год от «27» декабря 2018 года, с приложениями, г. Москва [Электронный ресурс]. [Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2019 god ot «27» december 2018 goda, s prilozheniyami, Moscow [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi> (дата обращения: 05.02.2019).
24. Shellock FG, et al. Safety characteristics of gadobenate dimeglumine: Clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetate dimeglumine. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006;24(6):1378-1385. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20764>
25. Schneider G, et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol.* 2013;43(2):202-211. DOI: 10.1007/s00247-012-2498-8.
26. Сайт Государственного реестра предельных отпускных цен. Препарат Гадобутрол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra predel'nyh otpusknyh cen. Preparat Gadobutrol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx?Torg=&Mnn=гадобутрол&RegNum=&Mnf=&Barcode=&Order=&PageSize=8&orderby=pklimprice&orderType=desc&pagenum=1> (дата обращения: 11.02.2019).
27. Сайт Федеральной Антимонопольной Службы [Электронный ресурс]. [Sajt Federal'noj Antimonopol'noj Sluzhby [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <https://fas.gov.ru/> (дата обращения: 22.02.2019).
28. Клинико-экономический анализ / под ред. Воробьев П.А. Ньюдиамед, 2008. [Kliniko-ekonomicheskij analiz / pod red. Vorob'ev PA. N'yudiamed, 2008. (In Russ).]
29. Guidelines on Health Economic Evaluation Consensus paper. Evelyn Walter, Susanne Zehetmayr. April 2006 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ipf-ac.at/fileadmin/template/PDF alt/Konsens\\_Guidelines\\_en.pdf](http://www.ipf-ac.at/fileadmin/template/PDF_alt/Konsens_Guidelines_en.pdf) (дата обращения: 24.01.2019).
30. База данных «Курсор» содержащая консолидированные данные о тендерах и аукционах лекарственных средств [Электронный ресурс]. [Baza dannyh «Kursor» sodержashchaya konsolidirovannye dannye o tenderah i aukcionah lekarstvennyh sredstv [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://www.cursor-is.ru> (дата обращения: 22.10.2018).
31. Wang SY, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;64(2):238-243. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.08.012
32. Насхлеташвили Д.Р. и др. Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? // *Злокачественные опухоли.* — 2016. — №4, — спецвыпуск 1. — С.67—73. [Nashkletashvili DR, et al. Targetnaya terapiya ili obluchenie vsego golovnoho mozga pri mnozhestvennyh (>3 ochagov) metastazah: s chego nachinat' lechenie? *Malignant tumours.* 2016;4(1):67-73. (In Russ).] DOI: 10.18027/2224—5057—2016—4s1—67—73
33. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* — М.; 2018. 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. /pod red. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Moscow; 2018 (In Russ).]
34. Tessen HW, Hutzschenreuter U, Steffens CC, et al. The treatment of lung cancer in German outpatient centres. Data from a clinical registry — TLK Registry. *Onkologie.* 2011;34(s6):90-184.
35. Howlader N. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975 — 2010 [Электронный ресурс]. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/) (дата обращения: 19.10.2018).



# Стабильность, которую видно

Высокостабильный хелатный комплекс  
среди гадолиний-содержащих препаратов<sup>1-4</sup>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРОХЭНС (PRONANCE)

**Регистрационный номер:** ЛП 001781-061118. **МНН:** гадотеридол. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** контрастное средство для МРТ. **Показания к применению:** применяется с диагностической целью. МРТ для визуализации очагов с нарушенным кровоснабжением головного и спинного мозга и окружающих тканей, с нарушенным гематоэнцефалическим барьером. МРТ всего тела, включая голову, шею, печень, молочные железы, костно-суставную систему и мягкие ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к гадотеридолу, другим вспомогательным компонентам препарата или другим контрастным препаратам, содержащим гадолиний; возраст до 18 лет для проведения МРТ всего тела и возраст до 6 месяцев по всем остальным показаниям. **С осторожностью:** детский возраст от 6 месяцев до 2 лет по всем показаниям, кроме МРТ всего тела; нарушения функции почек [скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]; острая почечная недостаточность на фоне гепаторенального синдрома; периоперационный период пересадки печени; эпилепсия; сердечно-сосудистые заболевания; нарушения кровообращения, в т.ч. ЦНС; аллергические заболевания в анамнезе. **Способ применения и дозы:** раствор для внутривенного введения 279,3 мг/мл. Взрослые – 0,1 ммоль/кг, для пациентов с подозрением на метастазы в головном мозге или другие патологические очаги с меньшим накоплением контраста 0,3 ммоль/кг. Дети – не выше 0,1 ммоль/кг. **Побочное действие:** анафилактические/анафилактоидные реакции, головная боль, парестезии, головокружение, изменение вкуса, повышенная слезоточивость, снижение артериального давления, ощущение «приливов» к лицу, тошнота, сухость во рту, рвота, зуд, кожные высыпания, крапивница, повышенное потоотделение, боль в месте введения, астения. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Бракко Свисс СА Виа Кантонале, Галлерия 2 СН 6928, Манно, Швейцария. **Производитель:** БИПСО ГмбХ 78224, г. Синген, Роберт-Гервинг-Штрассе, д. 4, Германия.



1. Laurent S, Elst LV, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. Contrast Media Mol Imaging. 2006; 1(3):128-37. /Loran C, Elst LV, Muller RN. Сравнительное исследование физико-химических свойств шести клинических низкомолекулярных контрастных веществ гадолиния. Контрастные вещества мол. Визуализация. 2006; 1(3):128-37.

2. Bussi S, Tedoldi F, Maisano F, et al. Differences in gadolinium retention after repeated injections of macrocyclic contrast agents to rats. J Magn Res Imaging. 2017. DOI:10.1002/jmri.25822. /Бусси С, Тедолди Ф, Майсано Ф, и соавт. Различия в удержании гадолиния после повторных инъекций макроциклических контрастных веществ крысам. Ж. МРТ визуализация 2017. DOI:10.1002/jmri.25822.

3. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, Schroeder D, Jentoft ME, Murray DL, Kadivel R, Eckel LJ, Kallmes DF. Radiology. 2017 Jun 19;161594. doi: 10.1148/radiol.2017161594. [Epub ahead of print]. /Макдональд Р.Ж. Макдональд Ж.С. Дай Д.

Шредер Д, Жентоф МЕ, Муррей ДЛ, Кадирвел Р, Эккель Л.Ж., Каллмес ДФ. Радиология. 2017 Июнь 19:161594. doi: 10.1148/радиол. 2017161594. [опуб. в интернете до офиц. издания].

4. Gianolio E, Bardini P, Arena F, Stefania R, Di Gregorio E, Iani R, Aime S. Gadolinium Retention in the Rat Brain: Assessment of the Amounts of Insoluble Gadolinium-containing Species and Intact Gadolinium Complexes after Repeated Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. Radiology. 2017 Sep 4;162857. doi: 10.1148/radiol.2017162857. [Epub ahead of print]. /Джанوليو Е, Бардини Р, Арене Ф, Стефания Р, Ди Грегорио Е, Яни Р, Аиме С. Удержание гадолиния в мозге крыс: оценка количества нерастворимых гадолиний содержащих частиц и интактных комплексов гадолиния после повторных введений гадолиний содержащих контрастных веществ. Радиология. 2017 сентябрь 4:162857. doi: 10.1148/радиол.2017162857. [опуб. в интернете до офиц. издания].

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

# Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта

Комиссарова В.А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

**Аннотация.** Использование риск-ориентированного подхода при ведении фармаконадзора обусловлено стратегией применения превентивных мер для обеспечения безопасного приёма лекарственных средств. На данный момент производители лекарственных препаратов (ЛП) для обеспечения функций фармаконадзора предоставляют целый комплекс документов, регистрирующий безопасность выпускаемых продуктов, среди которых план управления рисками. В процессе подготовки плана управления рисками происходит идентификация рисков, их оценка, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем проводится оценка эффективности этих мер. В статье рассмотрены факторы риска в отношении ведения фармаконадзора для ЛП и примеры их возникновения. Для обеспечения управления рисками используются рутинные и дополнительные меры по их минимизации. В случае с биотехнологическими препаратами нелишним будет проведение пострегистрационных исследований с фармакоэпидемиологическим дизайном с обязательной публикацией как положительных, так и отрицательных результатов. В статье проанализирован отечественный и зарубежный опыт мер минимизации рисков. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии следует разработать и внедрить альтернативные мероприятия. Возможный результат неэффективных мер минимизации риска — отзыв ЛП с рынка или ограничение их применения только той подгруппой пациентов, в отношении которой польза превышает риски. Производителям не стоит пренебрегать внедрением мер по минимизации рисков, так как это предотвращает применение радикальных мер регуляторных органов по отношению к ним и позволяет ЛП существовать на рынке в условиях безопасного применения, обеспечивая качественную медицинскую помощь для пациентов.

**Ключевые слова:** план управления рисками; меры минимизации рисков; фармаконадзор

## Для цитирования:

Комиссарова В.А. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.33—43. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10081.

## Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience

Komissarova VA

Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Yaroslavl

**Abstract.** The use of risk-based approach in pharmacovigilance management is due to the strategy of preventive measures to ensure the safe administration of medicines. Now, manufacturers of drugs to ensure the functions of pharmacovigilance provide a set of documents registering the safety of products, including a risk management plan. In the process of preparing a risk management plan, risks are identified and assessed, measures to minimize them are developed and the effectiveness of these measures is further evaluated. The article considers risk factors in relation to pharmacovigilance for a drug and examples of their occurrence. Routine and additional measures to minimize risks are used to ensure risk management. In the case of biotechnological drugs, it is not superfluous to conduct post-registration studies with pharmacoepidemiological design with mandatory publication of both positive and negative results. The article analyzes the domestic and foreign experience of measures to minimize risks. If a particular strategy is found to be ineffective, alternative interventions should be developed and implemented. A possible result of ineffective risk minimization measures is the withdrawal of drugs from the market or the restriction of their use only to the subgroup of patients for whom the benefits outweigh the risks. Manufacturers should not neglect the implementation of measures to minimize risks, as this prevents the application of drastic measures of regulatory authorities in relation to them and allows the drug to exist on the market in a safe application, providing quality medical care for patients.

**Keywords:** risk management plan; risk minimization measures; pharmacovigilance

## For citation:

Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:33-43. (In Russ.) DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10081.

## Введение

В связи с недавним учащением отзывов лекарственных средств (ЛС) с мирового рынка по причине их небезопасного применения встаёт вопрос: можно ли избежать или предупредить использование такой радикальной меры? Главным способом

является риск-ориентированный подход, успешно реализуемый в системе фармаконадзора Российской Федерации с 2016 года. Его общей тенденцией является увеличение самоконтроля организаций, в том числе и в вопросах безопасного применения лекарственных препаратов (ЛП). На данный момент фармацевтические производители для обеспечения

функций фармаконадзора предоставляют целый комплекс документов, регистрирующий безопасность выпускаемых продуктов. Одним из таких документов является **план управления рисками (ПУР)**, обеспечивающий превентивную функцию. В процессе подготовки ПУР происходит идентификация, оценка рисков, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем производится оценка эффективности этих мер. Современная тенденция выпуска биотехнологических ЛС помимо управления рисками требует особого контроля, так как в ряде случаев применение таких препаратов сопровождается развитием таких серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), как неконтролируемая иммуносупрессия, что приводит к инфекционным осложнениям или активации опухолевого процесса. Следовательно, биотехнологические ЛП требуют дополнительных наблюдений, заключающихся в проведении **пострегистрационных исследований безопасности (ПРИБ)**.

### Факторы риска

Риск — это сочетание вероятности и последствий наступления неблагоприятных событий. Колоссальное значение для ведения фармаконадзора имеют риски, связанные с применением, качеством, безопасностью и эффективностью ЛП по отношению к здоровью пациентов или населения, или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду [1].

Основными факторами риска в отношении ведения фармаконадзора для лекарственного препарата являются:

- целевая популяция лекарственного препарата;
- лекарственная форма;
- информативность инструкции и упаковки;
- режим отпуска (рецептурный и безрецептурный);
- медицинские ошибки;
- широта терапевтического действия и контроль за лабораторными показателями.

В случае, когда целевая популяция ограничена взрослым населением, возникает проблема *off-label* (вне инструкции) назначения препарата у детей. Во многом это связано с тем, что внесение новых показаний в инструкции по медицинскому применению ЛП и расширение возрастных рамок по его использованию, как правило, инициируется фармакологической компанией и требует от неё проведения новых педиатрических клинических исследований, что является трудоёмким, затратным и часто экономически невыгодным процессом [2]. Педиатрическая популяция представляет собой наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой могут проявляться дополнительные риски, касающиеся физического, психического и полового разви-

тия [3]. Отсюда же вытекают риски неправильного хранения и непреднамеренного использования его детьми.

Примерами использования ЛП вне инструкции является применение у детей препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту (АСК), что, несомненно, можно связать с их широким безрецептурным отпуском. Благодаря длительному относительно «благополучному» периоду применения в медицинской практике многие пациенты ошибочно считают приём АСК у детей безопасным, поэтому очень часто используют препарат для их лечения. Приведённый пример показывает, что указанное в инструкции АСК противопоказание — возраст ребенка до 15 лет — не является для пациентов критически значимым, то есть очевиден дисбаланс между информированностью о фармакологических свойствах и рисках развития нежелательных реакций на препарат [4].

Существуют риски, связанные с лекарственной формой препарата. Они могут быть обусловлены в том числе применением ЛП совместно со специальным медицинским устройством. В случае наличия нескольких лекарственных форм одного ЛП, например, формы для внутримышечного введения и формы для внутривенного введения, возникают дополнительные риски, касающиеся его случайного неправильного введения. В таком случае необходимо рассмотреть вопрос о том, как избежать неверного пути введения. Например, компания Takeda Pharmaceutical Company Limited отозвала с американского рынка инъекционный препарат NATPARA<sup>®</sup>. Проблему представляли частицы каучука из резиновой мембранной заглушки картриджа NATPARA<sup>®</sup>. В течение 14-дневного периода лечения пациентам приходилось неоднократно прокалывать заглушку иглой для получения суточной дозы NATPARA<sup>®</sup>. В результате частицы резины могли попасть в картридж [5, 6].

При наличии форм с различной дозировкой одного ЛП возникают риски применения препарата в неверной дозировке. В таком случае должна быть обеспечена визуальная или физическая дифференциация между ЛП с различными дозировками и между ЛП, назначаемыми или принимаемыми одновременно. Упаковка препарата и его инструкция по медицинскому применению должна обеспечивать безопасный приём ЛП у целевой популяции. 13 июня 2011 г. FDA опубликовало предупреждение о высокой вероятности медицинских ошибок, связанных со случайным использованием препарата рисперидон (торговое наименование (ТН) — Риспердал) вместо препарата ропинирол (ТН Реквип) и наоборот. Рисперидон относится к антипсихотическим ЛС и применяется для лечения шизофрении, биполярного нарушения, поведенческих расстройств при аутизме. Ропинирол является агонистом дофамина и используется в терапии болезни Паркинсона и синдрома

беспокойных ног. Эксперты FDA рекомендовали фирмам-производителям референтных ЛП Реквип (компания GlaxoSmithKline) и Риспердал (компания Johnson & Johnson) принять меры, уменьшающие возможность возникновения путаницы в названиях этих лекарств.

Такие же действия были предприняты и в отношении дженериковых компаний, выпускающих препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) рисперидон и ропинирол. В частности, производителям было предложено изменить дизайн упаковок препаратов, так как в настоящее время они очень похожи, имеют одинаковый цвет фона и текста, в написании названий используется сходный размер шрифта. Кроме того, оба ЛС выпускаются в одинаковой лекарственной форме (таблетки), имеют одинаковые дозировки (0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мг) и режим дозирования (1 или 2 раза в сутки). Также нельзя исключить, что эти препараты в аптеке могут храниться рядом друг с другом, если лекарства сортируют по их названиям в алфавитном порядке. Некоторые дженериковые компании выпускают оба препарата, что приводит к ещё большей путанице [7, 8].

Рецептурный отпуск ЛП значительно сокращает риски в отношении применения его *off-label*, но увеличивает риски медицинских ошибок при его назначении. Не все медицинские ошибки могут быть абсолютно безопасны для пациента, часть из них может нести тяжёлые последствия для больного. К таким ошибкам, например, относятся случаи назначения ЛП при наличии документированной аллергии на этот препарат или другие препараты данной группы; применение антибактериальных препаратов в дозах ниже рекомендованных (высокий риск неэффективного лечения инфекции и развития резистентных штаммов возбудителя); отсутствие чётких показаний для назначения препаратов с очень высоким риском развития нежелательных реакций (иммунодепрессантов, наркотических анальгетиков и др.). Ряд медицинских ошибок могут быть обусловлены неверной или неполной информацией о препаратах, которые реально получает больной, существуют различия между теми ЛП, которые назначались пациенту, и теми, что он принимает на самом деле. Ввиду недостаточно тщательного сбора анамнеза у пациента не отражается полная информация о принимаемых им ЛП на постоянной основе. В таких ситуациях увеличивается риск ошибок, связанных с неблагоприятными лекарственными взаимодействиями [8]. Возможность безрецептурного приобретения ЛП приводит к тому, что они могут применяться у пациентов, имеющих противопоказания для приёма, пациенты могут увеличивать суточную дозу, изменять способ приёма [4].

Узкая терапевтическая широта ЛП влечёт за собой потенциальный риск передозировки. Она может

быть как преднамеренной, так и случайной. Риски создают препараты с узким терапевтическим интервалом или ЛП, которые могут вызвать обширные дозозависимые токсические реакции, и в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки целевой популяции, например, при депрессии [1].

Приём некоторых ЛП должен сопровождаться мониторингом лабораторных показателей. Например, контроль международного нормализованного отношения при длительном использовании варфарина. В таком случае возникает риск ненадлежащего по объёму и качеству контроля за показателями. Это влечёт за собой возникновение нежелательных реакций, которых при необходимом наблюдении за пациентом можно было бы избежать.

### Управление рисками

Оценка рисков производится при составлении ПУР. Все риски, проанализированные при составлении плана, проходят необходимо оценку и должны быть минимизированы. Для того чтобы понять, являются ли обнаруженные риски опасными для пациента, рассчитывают соотношение «польза-риск» в рамках составления периодического отчёта по безопасности ЛП (ПООБ). В случае если риски превышают пользу, то предпринимаются достаточно строгие регуляторные методы вплоть до изъятия ЛП с рынка. В 2018-2019 гг. произошёл массовый отзыв ЛС, содержащих фенспирид, валсартан и ранитидин и приостановление сертификатов пригодности на некоторые субстанции. Но это не значит, что такие меры будут действовать пожизненно для производителей субстанций и ЛП. В случае с активной фармацевтической субстанцией валсартана, содержащей потенциально канцерогенную примесь N-нитрозодиметилamina (NDMA), в 2019 году было принято решение о восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» производства «Zhejiang Tianyu» (Чжэцзян Танья Фармасьютикал Ко. Лтд, КНР) с учётом предложенной стратегии контроля и установления предела по примеси NDMA [9, 10]. Также был восстановлен сертификат пригодности держателя «Ауробиндо Фарма Лимитед» (производственная площадка в Rydibhimavaram, Andhra Pradesh, Индия) после проведения производителем корректирующих действий, касающихся контаминации серий субстанции с примесью NDMA [9, 11]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) проинформировали на своих сайтах о выявлении примеси NDMA в препаратах ранитидина и инициировали дальнейшие исследования данной группы лекарственных средств [12, 13]. Производители ЛС, выпускающие ЛП с использованием субстанции «Ранитидина гидрохлорид»

производства компании «Сарака Лабораториз Лимитед» (Индия), и организации-импортеры ЛП, выпущенных с использованием указанной субстанции, в кратчайшие сроки должны предоставить в Росздравнадзор информацию о принятых решениях в отношении указанной фармацевтической субстанции и ЛП для медицинского применения, произведенных из неё. В настоящее время Красноярскому филиалу ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора поручено проведение исследований по количественному определению примеси NDMA в образцах препаратов ранитидина, отобранных в 2019 году в рамках государственного контроля качества ЛС, с учётом методик, ранее разработанных для выявления указанной примеси в препаратах валсартанов [14].

Предупреждение возникновения неблагоприятных факторов более целесообразно, чем применение мер по их устранению, поэтому необходимо осуществлять управление рисками. Соотношение польза-риск ЛП может быть улучшено: путём снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций; повышения пользы путём целевого подбора и/или исключения пациентов либо путём тщательного мониторинга лечения (например, специфическая схема приёма, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т. д.).

Основная цель управления рисками — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Управлять необходимо важными идентифицированными рисками, а также важными потенциальными рисками [15]. К идентифицированному риску относят нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым ЛП; в случае с потенциальным риском имеются основания для подозрений на наличие взаимосвязи с ЛП, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена [1].

Цели управления рисками:

- Выявление рисков: известных, потенциальных, отсутствующей информации;
- Разработка и реализация мер по снижению рисков;
- Оценка соотношения пользы и риска;
- Оценка эффективности мер по снижению рисков;
- Коррекция мер, при необходимости.

В рамках управления рисками держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) должен формировать план управления рисками, целью которого является:

- *описывать* известную и неизвестную *информацию* о профиле безопасности ЛС;

- *указать степень уверенности* в том, что эффективность ЛС, продемонстрированная при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике;
- *подтвердить* возможную необходимость исследований эффективности на пострегистрационном периоде;
- *планировать способ оценки* эффективности мер по минимизации рисков.

Процесс управления рисками состоит из 3 взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

- составление характеристики профиля безопасности ЛП, включая известные и неизвестные аспекты;
- планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике и выявлению новых рисков, а также повышение общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;
- планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценка эффективности этой деятельности [16].

### Меры минимизации рисков

К деятельности по минимизации риска (мерам по минимизации риска) относится комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием ЛП, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае её развития [1].

Меры минимизации риска могут включать **рутинные меры** или **дополнительные меры** минимизации риска. **Рутинные меры** распространяются на все ЛП. Большинство проблем по безопасности могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры могут быть недостаточными и для обеспечения надлежащего управления рисками и/или улучшения соотношения риск-польза ЛП понадобятся **дополнительные меры** управления рисками [1].

### Рутинные меры минимизации рисков:

**Изменения в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) (ИМП):** «чёрные метки», предупреждения, рамки, заглавные буквы и т. п.

ОХЛП — это живой документ, который требует обновления при:

- установлении новых нежелательных реакций;
- противопоказаний;

- предостережений или предупреждений;
- ограничении показаний или включении нового показания;
- изменении режима дозирования и т. д.

Обновление информации в ОХЛП — официальная процедура внесения изменений в регистрационное досье ЛС на основании заявления фармкомпании или по требованию регуляторного органа. Все изменения в ОХЛП проходят процедуру утверждения регуляторным органом.

Для обращения внимания врача или пациента на особые указания и меры предосторожности при применении ЛП допускается их выделить полужирным шрифтом, заключив в рамку [17].

При государственной регистрации ЛП учитывается соотношение «польза-риск» для определенной группы пациентов в пределах одобренных показаний и рекомендаций по применению. Но не все риски могут быть выявлены на момент первоначальной регистрации, возможно выявление таковых при широком применении ЛП. Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности ЛП пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня ЛП, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых ЛП. Такие лекарственные препараты в ОХЛП и ИМП (ЛВ) обозначаются перевёрнутым чёрным равнобедренным треугольником ▼, который сопровождается следующей пояснительной надписью:

**«Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях» [1].**

Если ЛП содержит новое действующее вещество, не зарегистрированное ранее, или препарат биологического происхождения, то начальный период дополнительного мониторинга составляет 5 лет от начала государственной регистрации. Любой ЛП может не единожды включаться в список препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу. Например, новые пероральные антикоагулянты на данный момент находятся в зоне повышенного внимания регуляторных органов ЕС, в частности, ривароксабан требует дополнительного мониторинга безопасности, что подтверждается наличием чёрного перевёрнутого треугольника на его характеристике по медицинскому применению [3].

Агентство по безопасности лекарственных средств и товаров для здоровья (National Security Agency of Medicines and Health Products — ANSM) Франции 9 июля 2019 г. обратилось к производителям с просьбой

поместить предупреждающие сообщения на упаковке с лекарствами, содержащими парацетамол. ANSM провели общественную консультацию 2 300 человек о рисках передозировки ЛС. Из предложенных сообщений 85 % участников выбрали упоминания, которые начинались с фразы **«передозировка = опасность»**. При правильном использовании парацетамол является безопасным и эффективным лекарством, отмечает ANSM. Однако в случае передозировки он может вызывать серьёзные необратимые повреждения печени. Неправильное использование парацетамола является причиной № 1 трансплантации печени по причинам, связанным с использованием ЛП, во Франции. Поэтому ANSM просит на лицевой стороне упаковки поместить предупреждение об опасности передозировки, а на обратной — указание максимальных доз, минимальных интервалов между приёмами, предостережение от приёма других препаратов парацетамола и др. [18, 19].

«МСД Фармасьютикалс» 29 октября 2019 года внёс изменение в Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ® (имплантат этоногестрела). Внесена дополнительная информация в раздел, содержащий описание места и процедуры введения и удаления имплантата, с целью минимизировать риск излишне глубокого введения и его возможных последствий в дальнейшем, включая редкие случаи внутрисосудистого введения и повреждения сосудисто-нервного пучка. Изменения касались обновления информации о месте введения имплантата, процедуре введения, рекомендуемом положении руки женщины при введении и удалении имплантата, иллюстраций по введению и удалению имплантата, разделов инструкции, как удалить/заменить имплантат Импланон НКСТ® [20].

**Изменение маркировки и размера упаковки.** Для более удобного восприятия упаковки ЛП, а также во избежание перепутывания их в аптеках или при применении у пациента компания ТЕВА фармацевтические группы своих ЛП закодировала цветом. Группа средств для сердечно-сосудистой системы и препаратов, влияющих на кроветворение и кровь, обозначена красным цветом, препараты для костно-мышечной системы — оранжевым, для пищеварительного тракта — зелёным, противомикробные системные препараты — фиолетовым, для мочеполовой системы — жёлтым, для дыхательной системы — синим, от заболеваний кожи — малиновым [21].

20 сентября 2019 г. FDA одобрило изменения в упаковках препаратов лоперамида для безрецептурного применения в форме таблеток и капсул. Теперь в каждой из них может быть не больше 48 мг лоперамида, что соответствует 24 таблеткам или капсулам, отдельно упакованным. Весной 2017 г. FDA добавило предупреждение на маркировке препаратов, содержащих лоперамид, о вреде применения его в высоких дозах, в том числе злоупотребления и неправильного приёма.

Лоперамид в дозах более 16 мг (восемь таблеток) проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает эйфорический и анальгезивный эффект. Кроме того, европейские инструкции препаратов, согласно недавно принятому решению, должны содержать указания о том, что у лиц с передозировкой лоперамида гидрохлорида были отмечены такие осложнения со стороны сердца, как удлинение интервала Q—T, комплекса QRS, пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), другие тяжёлые желудочковые аритмии, остановка сердца и обмороки. Также сообщалось о смертельных исходах [22, 23].

**Изменение регуляторного статуса препарата (порядок отпуска, отнесение к контролируемым спискам и т.п.).** С 1 декабря в России вступает в силу обновленный Список сильнодействующих и ядовитых веществ лекарственными средствами с МНН: прегабалин, тапентадол и тропикамид, утвержденный Постановлением Правительства от 27 мая 2019 года №667. В силу своих свойств прегабалин, тапентадол и тропикамид являются объектами злоупотреблений, в том числе привлекают лиц, страдающих наркотической зависимостью, поэтому было принято решение ужесточит правила отпуска данных ЛС [24].

Управление фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения Минздрава Беларуси подготовило проект новой редакции перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача. Из перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача, в новой редакции исключены, в частности, большинство инъекционных лекарств (в т.ч. «Алфлутоп», «Актовегин», «Солкосерил», «Лидокаин», антибактериальные ЛС), глюкокортикостероиды для ингаляционного применения, поскольку оказывают системное действие и не предназначены для применения без рекомендации врача, отпускаются из аптек по льготным рецептам. Также это касается таких препаратов, как клиндамицин (в формах для вагинального применения), метформин и некоторых ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему: пропafenон, гидрохлортиазид в комбинации с триамтереном, спиронолактон, торасемид и бета-адреноблокатор атенолол в комбинации с диуретиком и блокатором кальциевых каналов в связи с возникающими в ряде случаев серьёзными побочными реакциями при самостоятельном их применении. Из перечня исключены некоторые глазные капли импортного производства, представляющие собой сочетание антибактериального компонента с глюкокортикостероидами и не имеющие отечественных аналогов.

Значительно сокращена группа антибактериальных ЛС. Из антибиотиков в перечне ЛС, реализуемых без рецепта врача, остались амоксициллин, ампициллин, доксициклин и производные нитрофурана в формах для внутреннего применения. Данное решение об отпуске по рецепту большинства инъекционных ЛС обусловлено участвовавшими случаями

серьёзных нежелательных реакций вплоть до анафилактического шока [25].

### Дополнительные мероприятия по минимизации рисков

**Обучающие материалы.** Цель образовательной программы — оптимизация применения ЛС посредством позитивного влияния на действия работников системы здравоохранения и пациентов в направлении минимизации риска.

Образовательные материалы:

- комбинация инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, Интернет, персональное обучение);
- содержание должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на ЛС (инструкция, листок-вкладыш);
- элементы рекламы не должны включаться в содержание;
- акцент должен быть сделан на риски, имеющие отношение к ЛС, и управление такими рисками.

Для того чтобы уменьшить количество назначений опиоидов с быстрым высвобождением, FDA рекомендует производителям наркотических анальгетиков предоставлять и оплачивать курсы повышения квалификации для врачей, назначающих данные препараты пациентам. Хотя предоставление и оплата курсов подготовки для специалистов является обязательным для производителей наркотических лекарственных средств, обучение для врачей пока является добровольным. Но FDA требует, чтобы обучение стало обязательным не только для врачей, но и для других медработников, принимающих участие в лечении боли, включая медсестер и фармацевтов.

По данным FDA многие врачи злоупотребляют назначением наркотических анальгетиков. Количество назначений опиоидов короткого действия в США ежегодно составляет более 200 млн. Подобные меры должны помочь уменьшить количество назначений опиоидных препаратов и эффективнее прогнозировать риск развития наркотической зависимости у пациентов, нуждающихся в постоянном купировании боли [26].

**Информационные материалы** («Dear...! Letter») — активная форма информирования, посредством которой важные сообщения по безопасности предоставляется непосредственно определённым специалистам системы здравоохранения в целях информирования о необходимости предпринять серьёзные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определённых рисков и/или снижения тяжести нежелательных реакций ЛС.

В недавнем времени компания АО «Байер» об информировала специалистов здравоохранения о применении пероральных антикоагулянтов прямого дей-

ствия, включая ривароксабан (Ксарелто), который не рекомендуется к применению у пациентов с антифосфолипидным синдромом в связи с возможным повышенным риском рецидива травматических событий.

АО «Байер» сообщало, что у пациентов, имеющих тромбозы в анамнезе, с диагностированным антифосфолипидным синдромом, применение ривароксабана сопровождается повышенным риском рецидива травматических событий в сравнении с варфарином. Применение прямых пероральных антикоагулянтов не рекомендуется у пациентов, имеющих тромбоза в анамнезе, у которых диагностирован устойчивый тройной позитивные антифосфолипидный синдром.

АО «Байер» просит проверить врачей, подходит ли текущая терапия пациентам с антифосфолипидным синдромом, получающим ривароксабан в настоящее время, для предотвращения тромбоэмболических событий, в частности пациентов с высоким риском антифосфолипидного синдрома, и рассмотреть необходимость перевода таких пациентов на терапию антагонистом витамина К [27].

**Уведомления на сайтах уполномоченных органов.** В России на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в разделе «Врачам/мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов» можно найти информационные письма о новых данных по безопасности ЛС, о безопасном применении ЛП, о внесении изменений в инструкцию по применению ЛП, об отмене государственной регистрации ЛП и т. д.

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» в июле 2019 года информировало специалистов здравоохранения о получении новых данных по безопасности лекарственного препарата Аденирикс (МНН: фебуксостат), касающихся повышенного риска сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин у пациентов, принимающих фебуксостат, по результатам исследования.

В ходе клинического исследования IV фазы (исследование CARES) у пациентов с подагрой и серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, принимавших фебуксостат, отмечался значительно более высокий риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол. Следует избегать применения препарата Аденирикс (МНН: фебуксостат) у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств [28].

Компания Санофи в июле 2019 года сообщила о появлении новой информации по безопасности, которая была получена в ходе пострегистрационного применения препарата Лемтрада® (алемтузумаб). Документ содержит сообщения о развитии аутоиммунного гепатита и гемофагоцитарного лимфогистио-

цитоза, а также серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, имеющих временную связь с применением ЛП. В настоящее время идет процесс включения новой информации по безопасности в инструкцию по медицинскому применению препарата. Новые меры минимизации рисков, изложенные ниже, должны соблюдаться до и во время применения алемтузумаба.

Меры минимизации риска включают:

- осуществление контроля жизненно важных функций пациентов, получающих лечение алемтузумабом, включая измерение артериального давления до и периодически во время инфузий алемтузумаба. Если наблюдаются клинически значимые изменения жизненно важных функций, то следует рассмотреть варианты прекращения инфузий, проведения дополнительного контроля, включая контроль ЭКГ, а также необходимых вмешательств на основании оценки клинического статуса;
- информирование пациентов о признаках и симптомах инфузионных реакций, а также предупредить о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения какого-либо из них;
- оценка функции печени до начала лечения и периодически во время применения препарата в соответствии с клиническими показаниями;
- в случае развития аутоиммунного гепатита, поражения печени или других серьезных иммуноопосредованных реакций лечение следует проводить повторно только после тщательного анализа, включающего оценку пользы и риска дальнейшего проведения терапии препаратом Лемтрада®;
- предупреждение пациентов о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения симптомов поражения печени [29].

ЗАО «Сандоз» опубликовало письмо в октябре 2019 г. содержащее рекомендации по предотвращению потенциально летальных ошибок дозирования при использовании лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве в терапии аутоиммунных заболеваний.

Несмотря на уже принятые меры для предотвращения ошибок дозирования, продолжают поступать сообщения о случаях серьезных последствий, иногда приводящих к летальному исходу, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, принимавших метотрексат ежедневно вместо применения один раз в неделю. Обзор безопасности, проведенный на уровне ЕС, показал, что данные ошибки могут возникать на всех этапах применения ЛС:

- метотрексат-содержащие препараты должен назначать только врач, обладающий достаточным опытом их применения;

- специалисты здравоохранения, которые выпи- сывают данный препарат или осуществляют его распространение, должны предоставить в доступном виде пациенту/его опекуну чёткие указания по применению препарата один раз в неделю;
- при каждом новом назначении/выдаче пре- парата убедиться, что пациент/его опекун по- нимают, что препарат необходимо принимать один раз в неделю;
- совместно с пациентом/его опекуном выбрать день недели, в который пациент будет при- нимать метотрексат;
- проинформировать пациента/опекуна о сим- птомах передозировки и о необходимости об- ратиться к врачу в случае подозрения на пере- дозировку.

На основании вышеизложенного будут приня- ты дальнейшие меры для предотвращения ошибок дозирования, включая печать предостережений на внешней и внутренней упаковке и обновление ОХЛП и листка-вкладыша. Медицинским работни- кам будут доступны методические материалы по ле- карственным формам для приёма внутрь, а к каждой упаковке препарата будет прилагаться карточка для пациента. Кроме того, таблетки будут выпускаться только в блистерной упаковке [30].

### Эффективность мер минимизации рисков

Для оценки эффективности мер по минимизации риска могут служить показатели процесса, которые проявляются в:

- достижении целевой популяции — оценка со- ответствия инструмента целевой группе (язык, рисунки, диаграммы, графические инструмен- ты), оценка фактического получения материа- лов целевой группой;
- оценке клинических знаний — проведение аналитических опросов;
- клинических действий — данных электронных медицинских карт, анализ листов назначения лекарственных препаратов.

А также показатели результата:

- изменение частоты и (или) степени тяжести нежелательных реакций;
- сравнение эпидемиологических данных по ча- стоте нежелательных явлений с данными, по- лученными в ПРИБ.

Оценку эффективности мер по снижению рисков необходимо производить на протяжении всего жиз- ненного цикла ЛС. В случае выявления неэффектив- ности конкретной стратегии по минимизации рисков следует разработать и внедрить альтернативные меро-

приятия. Возможный результат неэффективных мер минимизации риска — отзыв ЛС с рынка или ограни- чение его применения только той подгруппой пациен- тов, в отношении которой польза перевешивает риски.

### Фармакоэпидемиологические исследования

Говоря о минимизации рисков в фармаконадзо- ре, нельзя не затронуть ПРИБ. Они проводятся при предположении о наличии рисков, связанных с заре- гистрированным ЛП, и представляют собой клини- ческие или неинтервенционные исследования. Зача- стую это касается биотехнологических ЛП, таких как моноклональные антитела и биосимиляры. Проце- дуры одобрения, которые подходят для дженериков, не подходят для биоаналогов. Учитывая сложную пространственную структуру молекул, европейские регулирующие органы разработали руководство для производителей биосимиляров, в котором закрепили необходимость проведения дополнительных клини- ческих исследований биосимиляров, а также устано- вили требование демонстрации иммуногенности вос- произведённого препарата [31].

Большинство пострегистрационных исследований имеют фармакоэпидемиологические дизайны и мо- гут пополнить знания в отношении эффективности и безопасности, поскольку, в отличие от предрегистра- ционных КИ, они оценивают результаты применения ЛС в больших гетерогенных группах пациентов в те- чение длительного периода [32]. Такие исследования помимо изучения сравнительной эффективности ЛС изучают безопасность отдельных ЛП, являясь основ- ной наукой по оценке терапевтического риска и эф- фективности мер по их минимизации, а также под- держания деятельности по управлению рисками [33]. Помимо этого, проведение данных исследований по- зволяет усовершенствовать тактику ведения больных, уменьшить летальность и частоту развития тяжёлых осложнений, что увеличивает фармакоэкономиче- скую эффективность лечения [34—37].

Необходимость публикации любых результатов клинических исследований, как положительных, так и отрицательных, является положительным опытом, потому что способствует получению, накоплению знаний о лекарственном препарате. Согласно дан- ным The Trials Tracker [38], процент неопубликован- ных результатов клинических исследований коле- блется от 20,7 до 71,2 %. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические ком- пании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении, но сокрытие результатов сказывается не только на безопасности пациентов, но и на конеч- ном результате систематических обзоров и мета-ана- лизов, которые страдает от того, что анализируемые в них данные потенциально не полные.

В компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повы-

шенном сердечно-сосудистом риске. Завершённое в 2000 г. крупное исследование VIGOR подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные препараты, возможно, за исключением напроксена, также повышают риск тромбозов [39].

Систематизированный обзор 29 опубликованных и 11 неопубликованных клинических исследований, выполненный *Barbui C, et al.*, показал, что один из наиболее популярных и часто назначаемых антидепрессантов — пароксетин — не превосходит плацебо в отношении общей эффективности и переносимости лечения. В связи с повышенным риском самоубийства на фоне его назначения больным депрессией было подано несколько десятков судебных исков против производящей этот препарат компании GlaxoSmithKline. Юристам пострадавших сторон удалось получить доступ к внутренней документации компании и сделать в результате её изучения вывод, что GlaxoSmithKline ещё в 1989 году имела сведения о восьмикратном повышении риска самоубийства при приёме её препаратов [40].

Одна из самых громких публикаций последних лет — исследование COURAGE, опубликованное в *New England Journal of Medicine*. В ходе исследования было выявлено, что коронарная ангиопластика — процедура восстановления кровотока в артериях сердца — не снижает риск инфаркта и смерти у стабильных больных, а их лечение можно проводить медикаментозно [41].

В Великобритании 10 лет назад шестерым молодым добровольцам одновременно ввели новую молекулу — иммуномодулирующий препарат TGN1412. Их состояние резко ухудшилось, у них начали отказывать внутренние органы. Всех шестерых спасли, но у некоторых из них отмерли кончики пальцев на ногах и руках. После произошедшего выяснилось, что ранее с одним из добровольцев при испытании на нём аналогичного препарата случилось то же самое, но отчёт об этом случае не был опубликован. Следовательно, публикация отрицательных результатов исследований — долг разработчика не только перед потенциальными пациентами, но и перед участника-

ми клинических исследований, которые вносят свой вклад в надежде, что он будет полезен для пациентов.

### Заключение

Проанализировав действия современных производителей и регуляторных органов для обеспечения безопасного применения лекарственных средств можно утверждать, что меры по минимизации рисков очень индивидуальны и зависят от многих факторов, в первую очередь от самого риска. В зависимости от вида риска и тяжести его последствий принимаются различные меры по минимизации риска, как рутинные, так и дополнительные. Исходя из предоставленной информации, не всегда рутинные меры обеспечивают нужный объём фармаконадзора. Применение дополнительных мер способствует более безопасному применению лекарственного препарата у пациентов. Так производителям новых и уже зарегистрированных лекарственных препаратов, в отношении которых существует предположение о наличии рисков, рекомендовано проводить пострегистрационные исследования безопасности. Публикация всех, как положительных, так и отрицательных результатов исследований необходима для представления полной картины профиля безопасности лекарственных средств. Она может предупредить появление нежелательных явлений у пациентов на более поздних этапах использования. Стоит отметить, что совместная работа производителей лекарственных средств и регуляторных органов обеспечивает более полноценную защиту пациента от появления нежелательных реакций и предотвращает развитие серьёзных нежелательных явлений. Фармацевтическим компаниям не стоит пренебрегать внедрением мер по минимизации рисков, так как это предупреждает применение радикальных мер регуляторных органов по отношению к ним и позволяет лекарственному препарату существовать на рынке в условиях безопасного применения, обеспечивая качественную медицинскую помощь для пациентов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Комиссарова Виктория Александровна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: vikakomiss13@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

**Komissarova Victoria**

*Corresponding author*

e-mail: vikakomiss13@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

## Литература / References

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [online]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207352/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/). (дата обращения: 20.10.2019). [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii №87 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 (In Russ).]
2. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т.12. — №3. — С.304-308. [Titova AR, Asetckaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Nereglementirovannoe (off-label) primeneniye lekarstvennykh preparatov v pediatricheskoi praktike: nereshennyye problemy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(3):304-308. (In Russ).] DOI: 10.15690/pf.v12i3.1355
3. Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., и др. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С. 66-72. [Popova NS, Filippova AV, Galankin TL, et al. Gepatotoksichnost' novykh oral'nykh antikoagulyantov: obzor literatury. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:66-72. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052
4. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О., и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2018. — Т.6. — №3. — С. 123-129. [Vel'ts NYu, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Olefir YuV, Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA. K voprosu o bezopasnosti primeneniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2018;6(3):123-129. (In Russ).] DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-3-123-129
5. Takeda Issues US Recall of NATPARA® (parathyroid hormone) for Injection Due to the Potential for Rubber Particulate [online]. URL: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-issues-us-recall-of-natpara-parathyroid-hormone-for-injection-due-to-the-potential-for-rubber-particulate/> (дата обращения: 20.10.2019).6. Takeda сообщает об отзыве препарата NATPARA® в США. // *Новости GMP* [online]. URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/takeda-soobshhaet-ob-otzyve-preparata-natpara-v-ssha/> (дата обращения: 20.10.2019). [Takeda soobshchaet ob otzyve preparata NATPARA® v SShA. *Novosti GMP*. (In Russ).]
7. FDA Drug Safety Communication: Medication errors resulting from confusion between risperidone (Risperdal) and ropinirole (Requip) [online]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258805.htm> (дата обращения: 20.10.2019).
8. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // *Практическая пульмонология*. — 2016. — №3. — С.76-83 [online]. [Kuz'mina AV, Asetckaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Meditsinskie oshibki pri primeneniі lekarstvennykh preparatov v prakticheskom zdravookhraneniі. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;3:76-83. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskie-oshibki-pri-primeneniі-lekarstvennykh-preparatov-v-prakticheskom-zdravookhraneniі> (дата обращения: 20.10.2019).9. Восстанавливаются сертификаты пригодности на субстанцию валсартан с учетом контроля NDMA // *Новости GMP* [online]. [Vosstanavlivayutsya sertifikaty prigodnosti na substantsiyu valsartan s uchetom kontrolya NDMA. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/06/vosstanavlivayutsya-sertifikaty-prigodnosti-na-substanciyu-valsartan-s-uchetom-kontrolya-ndma/> (дата обращения: 20.10.2019).
10. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 17.06.2019. О восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 17.06.2019. O vosstanovlenii sertifikata prigodnosti na substantsiyu «Valsartan». (In Russ).] URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/6/18/1560849139.45713-1-14261.pdf> (дата обращения: 20.10.2019).
11. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 17.06.2019. О восстановлении сертификата пригодности на субстанцию «Валсартан» [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 17.06.2019. O vosstanovlenii sertifikata prigodnosti na substantsiyu «Valsartan». (In Russ).] URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/6/18/1560848834.95545-1-31903.pdf> (дата обращения: 20.10.2019).
12. FDA: в образцах ранитидина обнаружены примеси нитрозамина // *Новости GMP* [online]. [FDA: v obraztsakh ranitidina obnaruzheny primesi nitrozamina. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/fda-v-obrazцах-ranitidina-obnaruzheny-primesi-nitrozamina/> (дата обращения: 20.10.2019).
13. Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine [online]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine> (дата обращения: 20.10.2019).14. Росздравнадзор прокомментировал ситуацию с выявлением примеси NDMA в ранитидине // *Новости GMP* [online]. [Roszdravnadzor prokommentiroval situatsiyu s vyyavleniem primesi NDMA v ranitidine. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/10/roszdravnadzor-prokommentiroval-situatsiyu-s-vyyavleniem-primesi-ndma-v-ranitidine/> (дата обращения: 20.10.2019).
15. Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.53-72. [Asetckaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Sistema farmakonadzora v Evraziiskom ekonomicheskoye soyuze. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:53-72. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059
16. Махмутова Н.М. Управление рисками как элемент системы фармаконадзора // *Международная научно-практическая конференция «Образование и наука в современных реалиях»* — 2018. — С.25-27. [Makhmutova N.M. Upravlenie riskami kak element sistemy farmakonadzora. *Obrazovanie i nauka v sovremennykh realiyakh: materialy IV Mezhdunar. nauch.—prakt. konf.* 2018;25-27. (In Russ).]
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» от 03.11.2016 г. [online]. [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii №88 «Ob utverzhdenii trebovaniy k instruktсии po meditsinskomyu primeneniyu lekarstvennykh preparatov i obshchei kharakteristike lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» ot 03.11.2016 (In Russ).] URL: <https://pharmvestnik.ru/documents/reshenie-soveta-evraziiskoj-ekonomicheskoy-komissii-88-ot-03-11-2016-g.html> (дата обращения: 20.10.2019).
18. ANSM: на упаковках с парацетамолом должна появиться предупреждающая надпись // *Новости GMP* [online]. [ANSM: na upakovkakh s parasetamolom dolzhna poyavit'sya preduprezhdayushchaya nadpis'. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/07/ansm-na-upakovkakh-s-paracetamolom-dolzhna-poyavitsya-preduprezhdayushchaya-nadpis/> (дата обращения: 20.10.2019).
19. Paracétamol et risque pour le foie: un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament – Communiqué [online]. URL: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Paracétamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communiqué> (дата обращения: 20.10.2019).20. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 29.10.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Импланон НКСТ® [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 29.10.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Implanon NKST®. (In Russ).] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/30/1572459701.78951-1-455.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).
21. 4 ключевых параметра для создания идеальной упаковки лекарства // *Новости GMP* [online]. [4 klyuchevykh parametra dlya sozdaniya ideal'noi upakovki lekarstva. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2018/11/4-klyuchevykh-parametra-dlya-sozdaniya-ideal'noj-upakovki-lekarstva/> (дата обращения: 20.10.2019).
22. FDA ввело ограничения на размер упаковки для лоперамида // *Новости GMP* [online]. [FDA vvelo ogranicheniya na razmer upakovki dlya loperamida. *Novosti GMP*. (In Russ).] URL: <https://gmpnews.ru/2019/09/fda-vvelo-ogranicheniya-na-razmer-upakovki-dlya-loperamida/> (дата обращения: 20.10.2019).
23. FDA limits packaging for anti-diarrhea medicine loperamide (Imodium) to encourage safe use [online]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-limits-packaging-anti-diarrhea-medicine->

loperamide-imodium-encourage-safe-use (дата обращения: 20.10.2019).

24. Ужесточается наказание за нарушения при обороте тропикамида, тапентадола и прегабалина // *Новости GMP* [online]. [Uzhestochaetsya nakazanie za narusheniya pri oborote tropikamida, tapentadola i pregabalina. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2019/06/s-1-dekabrya-2019-g-uzhestochaetsya-nakazanie-za-narusheniya-pri-oborote-tropikamida-tapentadola-i-pregabalina/> (дата обращения: 20.10.2019).

25. В новый перечень рецептурных лекарств Беларуси внесут существенные изменения // *Новости GMP* [online]. [V novyi perechen' retsepturnykh lekarstv Belarusi vnesut sushchestvennye izmeneniya. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2019/04/v-novyy-perechen-recepturnykh-lekarstv-belarusi-vnesut-sushchestvennye-izmeneniya/> (дата обращения: 20.10.2019).

26. В США изменят правила назначения опиоидов с быстрым высвобождением // *Новости GMP* [online]. [V SSHA izmenyat pravila naznacheniya opioidov s bystrym vysvobozhdeniem. *Novosti GMP*. (In Russ.)] URL: <https://gmpnews.ru/2017/07/v-ssha-izmenyat-pravila-naznacheniya-opioidov-s-bystrym-vysvobozhdeniem/> (дата обращения: 20.10.2019).

27. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 30.08.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Ксарелто® [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 30.08.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Ksarelto (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/8/30/1567177535.6747-1-25030.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

28. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.08.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Аденирикс [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 15.08.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Adenurik. (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/8/15/1565885843.39686-1-29560.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

29. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 16.07.2019. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Лемтрада® (МНН — алектузумаб) [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 16.07.2019. O novykh dannykh po bezopasnosti lekarstvennogo preparata Lemtrada® (MNN — alemtuzumab). (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/7/16/1563287387.16882-1-22609.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

30. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 24.10.2019. О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве [online]. [Informatsionnoe pis'mo Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor) ot 24.10.2019. O bezopasnom primenenii lekarstvennogo preparata Metotrexat-Ebeve. (In Russ.)] URL: <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/24/1571946957.51954-1-17783.pdf> (дата обращения: 30.10.2019).

31. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., и др. Оценка медицинских технологий. Международный опыт / Под ред. В.И. Старо-

дубова, И.Н. Каграманян. — М.: 2012. [Starodubov VI, Kagramanyan IN, Khokhlov AL, et al. Otsenka meditsinskikh tekhnologii. Mezhdunarodnyi opyt./ Pod red. V.I. Starodubova, I.N. Kagramanyana. Moskva: 2012. (In Russ).]

32. Фармаконадзор / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2019. [Farmakonadzor / Pod red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi; 2019. (In Russ).]

33. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / Под ред. Колбина А.С. — СПб: ЦОП «Профессия», 2019. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii / Pod red. Kolbina AS. — SPb: TsOP «Professiya», 2019. (In Russ).]

34. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — №2 — С.40-43. [Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakoepidemiologiya khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;2:40-43. (In Russ).]

35. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте // *Клиническая геронтология*. — 2003. — Т.9. — №7. — С.31-34. [Khokhlov AL, Lisenkova LA. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoi terapii v pozhilom vozraste. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003;9(7):31-34. (In Russ).]

36. Levy R, Pillai L, Burnett B, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee — a subset analysis. *Advances in Therapy*. 2010;27(12):953-962.

37. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе // *Качественная клиническая практика*. — 2006. — №1. — С.46-50. [Lileeva EG, Khokhlov AL. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie lecheniya i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom etape. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006;1:46-50. (In Russ).]

38. Who's not sharing their trial results? // *The Trials Tracker* [online]. URL: <https://trialstracker.ebmdatalab.net/#/> (дата обращения 31.10.2019)

39. Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.420-425. [Belyalov FI. Effektivnost' i bezopasnost' lekarstv: rol' farmatsevticheskoi industrii. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015;11(4):420-425. (In Russ).]

40. Чепракова В.А., Курасов Е.С. Этические принципы в современных клинических исследованиях: эффективная помощь или очевидное препятствие? // *Вестник российской военно-медицинской академии*. — 2015. — Т.3. — №5. — С.158-161. [Cheprakova VA, Kurasov ES. Eticheskie printsipy v sovremennykh klinicheskikh issledovaniyakh: effektivnaya pomoshch' ili ochevidnoe prepyatstvie? *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2015;3(5):158-161. (In Russ).]

41. William E. Boden, Robert A. O'Rourke, Koon K. Teo, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356:1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829

# Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологии

Филиппова А. В.<sup>1</sup>, Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Вербицкая Е. В.<sup>1</sup>, Глаголев С. В.<sup>3</sup>,  
Поливанов В. А.<sup>4</sup>, Мазуров В. И.<sup>5</sup>, Самигуллина Р. Р.<sup>5</sup>

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

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

<sup>3</sup> — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

<sup>4</sup> — Центр фармаконадзора, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

<sup>5</sup> — Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Аннотация.** Успехи практической ревматологии последних лет во многом связаны с появлением в рутинной медицинской практике генно-инженерных биологических препаратов — моноклональных антител (МАБ). Сегодня МАБ широко применяются для лечения системных аутоиммунных заболеваний, причём перечень заболеваний постоянно растёт. МАБ являются следующим, более прогрессивным этапом терапии при недостаточной эффективности традиционных методов лечения. Тем не менее, данных по безопасности накоплено недостаточно ввиду недавнего применения МАБ в рутинной практике и ограниченности выборки пациентов. Кроме того, особенности профиля безопасности МАБ не позволяют клиническим исследованиям выявить все риски, характерные для данной группы лекарственных средств. В этой связи особую важность приобретают данные постмаркетингового наблюдения. Применение МАБ сопряжено с рисками отсроченных нежелательных реакций (НР) — типов В (иммуноаллергические реакции), С (новые заболевания) и D (отсроченные тератогенные и онкогенные эффекты). Выделение факторов риска по данным реальной медицинской практики особенно актуально. Проведено изучение факторов риска возникновения нежелательных реакций в целом и серьёзных нежелательных реакций на основании анализа базы данных спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и данных регистра ревматологических пациентов, получающих МАБ, клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Показано, что факторы, исходящие со стороны пациента (пол, возрастная группа) не влияют на выраженность риска возникновения НР, в том числе серьёзных НР, в то время как фактором риска со стороны моноклональных антител можно считать выбор тоцилизумаба, который увеличивает риск серьёзных НР.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела; фармаконадзор; безопасность моноклональных антител; факторы риска

#### Для цитирования:

Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Глаголев С.В., Поливанов В.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р. Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологии. *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.44—52. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10082.

#### Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology

Philippova AV<sup>1</sup>, Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Verbitskaya EV<sup>1</sup>, Glagolev SV<sup>3</sup>, Polivanov VA<sup>4</sup>, Mazurov VI<sup>5</sup>, Samigullina RR<sup>5</sup>

<sup>1</sup> — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> — St. Petersburg State University

<sup>3</sup> — Federal Service for the Supervision of Healthcare

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

<sup>5</sup> — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Abstract.** Success in practical rheumatology of the latest decade achieved mainly due to monoclonal antibodies (MABs) appearance in routine medical practice. At the same time, the experience of practical application of MABs is limited both by observation period and exposure and their clinical and pharmacological properties do not allow to fully characterizing their safety profile with the data from clinical studies. The use of MABs is associated with the risk of delayed adverse drug reactions (ADRs) — types B (immunoallergic reactions), C (new diseases) and D (delayed teratogenic and oncogenic effects). Determination of risk factors in real medical evidence is especially important. The risk factors of ADRs including serious ADRs were studied based on an analysis of the spontaneous reports database of the Federal Service for Supervision in Healthcare and the data from

rheumatologic register of patients receiving MABs — the E.E. Eikhvald Clinic in North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. It was shown that the factors coming from the patient (gender, age group) do not affect the severity of the risk of occurrence of ADR, including serious ADRs, while the risk factor for monoclonal antibodies can be considered the choice of tocilizumab, which increases the risk of serious ADRs.

**Keywords:** monoclonal antibodies; pharmacovigilance; monoclonal antibody safety; risk factors

**For citation:**

Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA, Mazurov VI. Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:44-52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10082.

## Введение

Лекарственные средства (ЛС) моноклональных антител (МАБ) стали главным и наиболее успешным достижением фармакологии последнего десятилетия. Современные публикации возлагают большие надежды на МАБ, называя их лекарственными средствами будущего [1]. В ревматологической практике МАБ становятся терапией выбора при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов и являются новым, более высокотехнологичным этапом терапии [2, 3]. С ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) ассоциируются значительные успехи в лечении ревматологических заболеваний [4].

Сегодня опыт мониторинга безопасности МАБ достаточно мал по сравнению с таковым для малых молекул, он ограничен сроками наблюдения и величиной экспозиции [5, 6]. Известно, что по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции (НР), возникающие при применении МАБ, чаще всего относятся к типам В (иммуноаллергические реакции), С (развитие новых заболеваний) и D (отсроченные канцерогенные и тератогенные эффекты) [7, 8]. Главную роль при мониторинге безопасности НР указанных типов играет постмаркетинговый фармаконадзор, так как регистрационные клинические исследования не позволяют в полной мере охарактеризовать профиль безопасности МАБ и выделить факторы риска [8]. В частности, оптимальными методами мониторинга НР указанных типов являются метод ведения регистра пациентов и метод спонтанных сообщений [8].

С учётом описанных сложностей мониторинга безопасности МАБ и принимая во внимание большие терапевтические возможности и перспективы развития данной группы ЛС, важно определить факторы риска возникновения проблем безопасности при применении МАБ.

## Цель

Цель исследования — определение факторов риска развития НР и серьёзных НР у пациентов, получающих биологические моноклональные антитела.

## Материалы

Работу выполняли в 2016—2019 гг. в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные получены по запросу от Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора за период 01.01.2009—08.05.2018 гг., клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, при ведении регистра ревматологических пациентов. Сведения о реализации указанных ЛС, необходимые для расчёта экспозиции, получены из базы данных IMS Health.

Настоящее исследование планировалось как ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное. В анализ была включена информация о результатах применения ЛС международных непатентованных наименований: адалимумаб (ADA), голимумаб (GOL), инфликсимаб (IFX), тоцилизумаб (TOC), цертолизумаб пэгол (CZP), этанерцепт (ETN), которая содержится в материалах спонтанных сообщений (СС). Работа проводилась с анонимизированными данными. Группы обследованных включали пациентов с верифицированными ревматическими заболеваниями, а также имеющие необходимые критерии включения и невключения.

## Методы

Информация по безопасности, полученная Росздравнадзором, была подготовлена для анализа, проанализирована и внесена в базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом дизайна настоящего исследования. Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [9]. Всем включённым в анализ случаям давали оценку причинно-следственной связи, которую проводили направили СС, сотрудники Росздравнадзора и наши эксперты. Оценка причинно-следственной связи проведена с использованием классификации ВОЗ (WHO-UMC). В анализ включали СС, для которых

причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как «возможная», «вероятная» или «определённая». Расчёт экспозиции проводили по методике установленной суточной дозы, рекомендованной ВОЗ по следующей формуле [10]:

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

где:  $P$  — количество пациенто-лет;  
 $m$  — масса действующего вещества во всех реализованных упаковках ЛС;  
 $DDD$  (Defined Daily Dose) — установленная суточная доза.

DDD — принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств. Это средняя поддерживающая суточная доза ЛС для взрослого человека массой тела 70 кг, может применяться для оценки и сравнительной оценки потребления ЛС на всех уровнях. Она позволяет сравнивать потребление ЛС одной группы между собой, является некоторой нормирующей единицей для проведения такого сравнения.

Показатели электронных историй болезни регистра пациентов клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова также внесены в отдельную базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel 2013 с учётом задач настоящего исследования.

Для определения факторов риска было проведено сравнение удельного веса определённого фактора в группах пациентов с НР в целом и пациентов с серьёзными НР (группа Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора) и группе пациентов регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Сравнение проводили попарно при помощи метода отношения шансов и метода  $\chi^2$ . Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы WinPeri для персонального компьютера. В случае если удельный вес фактора в группе АИС Росздравнадзора достоверно превышал таковой в рефератной группе регистра им. Э.Э. Эйхвальда, то данный фактор считали фактором риска.

Изучение проводили для следующих факторов: пол, возрастная группа, получаемый МАБ. Серьёзными считали НР, приведшие к смерти, врождённым аномалиям или порокам развития, представлявшие угрозу жизни; требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [9]. Распределение пациентов на группы по возрасту проведено с использованием классификации возраста, предложенной ВОЗ: детский 0-17 лет; молодой 18-44 года; средний 45-59 лет; пожилой 60-74 года; старческий 75-89 лет; долгожительство более 90 лет [11].

### Критерии включения

Спонтанные сообщения, содержащие информацию о применении лекарственных средств ADA, GOL, IFX, ТОС, СЗР и ЕТN, зарегистрированные Росздравнадзором в период с 01.01.2009 по 08.05.2018 гг. Данные о поле, возрасте и получаемом МАБ пациентов, получающих изучаемые МАБ в клинике им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 01.01.2006 по 08.05.2018 гг.

### Критерии невключения

Спонтанные сообщения, не удовлетворяющие критериям валидности и дублирующиеся. Валидными считали СС, имеющие все критерии валидности: идентифицируемый репортёр, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый ЛС, по меньшей мере одна подозреваемая НР. При отсутствии хотя бы одного из указанных критериев СС считали не валидным [9].

### Результаты

Всего за анализируемый период времени Росздравнадзором было зарегистрировано 1 510 первичных и повторных СС, содержащих информацию о НР при применении изучаемых МАБ. После исключения невалидных и дублирующих сообщений, а также совмещения информации в первичных и повторных сообщениях была получена информация о 1 217 случаях развития НР при применении изучаемых МАБ. В регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова за указанный период времени было зарегистрировано 1 039 пациентов, получавших изучаемые МАБ. Экспозиция изучаемых ЛП и количество зарегистрированных НР представлено в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, величина удельного веса ADA, GOL и IFX в регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и в структуре АИС Росздравнадзора сопоставима. Удельный вес ТОС в структуре как НР в целом, так и серьёзных НР оказался больше, чем в регистре пациентов, а СЗР и ЕТN — меньше.

Среди серьёзных нежелательных реакций МАБ обращают на себя внимание: злокачественные новообразования (бронхогенный рак правого лёгкого, рак желудка, рак молочной железы), аллергические симптомы (анафилактоидные реакции, аллергический дерматит), инфекционные осложнения (туберкулёзные инфекции, гнойные инфекции, клостридиальные инфекции, инфекции дыхательных путей), отсутствие эффективности лекарственного средства.

В табл. 2 представлены результаты сравнения доли мужчин и женщин в группах пациентов с НР в целом и серьёзными НР с референтной группой.

Таблица 1

Экспозиция изучаемых МАБ и количество нежелательных реакций в целом и серьёзных нежелательных реакций, зарегистрированных в АИС Росздравнадзора

Лекарственное средство / Показатель	ADA	GOL	IFX	ТОС	CZP	ETN	Всего
Общая экспозиция (пациенто-лет (%))	11 149 (15,42)	3 471 (4,80)	41 925 (57,98)	4 227 (5,85)	2 078 (2,87)	9 965 (13,08)	72 315
Экспозиция в регистре клиники им. Э.Э. Эйхвальда (абсолютное количество, (%))	206 (19,8)	43 (4,1)	571 (55,0)	80 (7,7)	49 (7,7)	90 (8,7)	1 039
АИС Росздравнадзора: количество НР в целом (абсолютное количество (%))	204 (16,8)	75 (6,2)	682 (56,0)	191 (15,6)	29 (2,4)	36 (3,0)	1 217
АИС Росздравнадзора: количество серьёзных НР (абсолютное количество (%))	80 (14,8)	28 (5,2)	300 (55,5)	93 (17,2)	15 (2,7)	25 (4,6)	541

Примечания: АИС — автоматизированная информационная система; ADA — адалимумаб; GOL — голimumаб; IFX — инфликсимаб; ТОС — тоцилизумаб; CZP — цертолизумаб пэгол; ETN — этанерцепт; СС — спонтанное сообщение; АИС — автоматизированная информационная система

Таблица 2

Результаты сравнения доли мужчин и женщин группы регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и группы пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

Пол	Доля (%) в группе		р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
<i>Нежелательные реакции в целом</i>					
Мужчины	41,15	41,96	= 0,886	0,96	0,55 — 1,68
Женщины	58,85	58,04	= 0,886	1,04	0,60 — 1,82
<i>Серьёзные нежелательные реакции</i>					
Мужчины	43,54	41,96	= 0,776	1,09	0,62 — 1,89
Женщины	56,46	58,04	= 0,887	0,96	0,55 — 1,68

Примечания: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

Таблица 3

Результаты сравнения доли пациентов разного возраста регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

Возрастная группа	Доля (%) в группе		р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
<i>Нежелательные реакции в целом</i>					
Молодой возраст	56,95	37,34	= 0,005	2,26	1,28 — 3,97
Средний возраст	28,70	32,15	= 0,646	0,87	0,48 — 1,58
Пожилкой возраст	12,71	26,85	= 0,014	0,40	0,20 — 0,84
Старческий возраст	1,64	3,66	= 0,408	0,49	0,09 — 2,71
<i>Серьёзные нежелательные реакции</i>					
Молодой возраст	55,46	37,34	= 0,007	2,17	1,23 — 3,81
Средний возраст	27,17	32,15	= 0,438	0,79	0,43 — 1,44
Пожилкой возраст	14,85	26,85	= 0,038	0,48	0,24 — 0,96
Старческий возраст	2,52	3,66	= 0,701	0,74	0,16 — 3,38

Примечания: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

Как видно из табл. 2, соотношение мужчин и женщин в группах АИС Росздравнадзора для НР в целом и серьёзных НР сопоставимо с таковым для группы регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На основании указанных результатов можно заключить, что фактор пола не определяет риск развития ни НР в целом, ни серьёзных НР.

В табл. 3 представлены аналогичные результаты изучения сравниваемых групп с учётом принадлежности к различным возрастным группам.

Как видно из табл. 3, молодой возраст достоверно больше представлен в группах пациентов с НР (ОШ 2,26; 95 % ДИ 1,28—3,97) и серьёзными НР (ОШ 2,17; 95 % ДИ 1,23—3,81) по сравнению с референтной группой пациентов регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пожилой возраст, напротив, представлен достоверно меньше как в группе НР в целом (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,20—0,84), так и в группе серьёзных НР (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,24—0,96). Это может свидетельствовать о большем риске возникновения НР в целом и серьёзных НР у пациентов молодого возраста и меньшем риске — у пациентов пожилого возраста. Тем не менее, с учётом особенностей выборки пациентов, составляющих группу регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда, данный вывод является дискуссионным.

В табл. 4 представлены результаты сравнения доли назначений, изучаемых МАБ в группах пациентов с НР и серьёзными НР и референтной группой.

Как видно из табл. 4, ни один МАБ не зарекомендовал себя в качестве фактора риска возникновения НР в целом, так как удельный вес назначений каждого из МАБ сопоставим в сравниваемых группах. Однако отмечены тенденции к повышению доли ТОС (ОШ 2,19; 95 % ДИ 0,90—5,36) и уменьшению доли ЕТН (ОШ 0,31; 95 % ДИ 0,08—1,18) в структуре группы АИС Росздравнадзора, что свидетельствует о больших рисках развития НР в целом, сопряжённых с применением ТОС и меньших — при применении ЕТН. Кроме того, доля ТОС достоверно выше (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,05—6,09) в группе пациентов с серьёзными НР по сравнению с долей в группе регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Из представленных данных следует, что ТОС сопряжён с большим риском различных проблем безопасности по сравнению с иными МАБ. В то же время ЕТН имеет тенденцию к меньшей выраженности риска НР в целом.

### Обсуждение

В одном из положений рекомендаций Европейской противоревматической лиги 2016 года (European League Against Rheumatism, EULAR) по ведению ревматоидного артрита с применением синтетических и биологических препаратов сделан акцент на безопасности применения МАБ [12]. При этом в последние годы были предложены методы количественно-

Таблица 4

Результаты сравнения доли назначений МАБ в группе регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и группе пациентов АИС Росздравнадзора, у которых развились нежелательные реакции в целом и серьёзные нежелательные реакции

МАБ	Доля МАБ (%) в группе		Р-значение	ОШ	95 % ДИ
	АИС РЗН	Регистр Эйхвальда			
<b>Нежелательные реакции в целом</b>					
ADA	16,76	19,83	= 0,586	0,82	0,40 — 1,67
GOL	6,16	4,14	= 0,553	1,43	0,44 — 4,64
IFX	56,04	54,96	= 0,887	1,04	0,60 — 1,81
ТОС	15,69	7,70	= 0,082	2,19	0,90 — 5,36
CZP	2,38	4,72	= 0,472	0,59	0,14 — 2,51
ЕТН	2,96	8,66	= 0,075	0,31	0,08 — 1,18
<b>Серьёзные нежелательные реакции</b>					
ADA	14,79	19,83	= 0,353	0,71	0,38 — 1,30
GOL	5,18	4,14	= 0,757	1,21	0,36 — 4,09
IFX	55,45	54,96	= 0,887	1,04	0,60 — 1,81
ТОС	17,19	7,70	= 0,036	2,52	1,05 — 6,09
CZP	2,77	4,72	= 0,472	0,59	0,14 — 2,51
ЕТН	4,62	8,66	= 0,269	0,53	0,17 — 1,64

Примечания: МАБ — моноклональное антитело; ADA — адалимумаб; GOL — голимумаб; IFX — инфликсимаб; ТОС — тоцилизумаб; CZP — цертолизумаб пэгол; ЕТН — этанерцепт; СС — спонтанное сообщение; АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

го определения риска проблем безопасности МАБ, в частности, риска инфекционных осложнений [13].

В отношении ингибиторов ФНО- $\alpha$  в описанных выше рекомендациях EULAR не отмечено преимуществ по показателям эффективности и безопасности какого-либо из ингибиторов ФНО- $\alpha$  по сравнению с лекарственными средствами данного механизма действия. При неудовлетворительных результатах лечения ингибитором ФНО- $\alpha$  допускается назначение пациенту альтернативного ингибитора ФНО- $\alpha$  [12]. Литературные данные также не выделяют преимуществ какого-либо из ингибиторов ФНО- $\alpha$ , в частности, Smolen JS, et al. (2016 г.), проводя сравнение CZP и ADA в рамках двухлетнего рандомизированного клинического исследования EXXELERATE у пациентов с ревматоидным артритом, пришел к выводу, что при совместном применении указанных препаратов с метотрексатом ни один из них по параметрам эффективности и безопасности не имеет преимуществ. Более того, авторы отмечают преимущество незамедлительного перевода пациента с одного ингибитора ФНО- $\alpha$  на другой без периода отмывки при неудовлетворительных результатах исходно назначенного ингибитора ФНО- $\alpha$  [14]. Результаты нашего анализа параметров безопасности применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  также не позволяют выделить какой-либо препарат из данной группы ни с положительной, ни с отрицательной стороны.

На основании проведенного изучения параметров безопасности не показано различий между полами для рисков развития НР в целом и серьезных НР. Отмечено увеличение доли пациентов молодого возраста (ОШ 2,26; 95 % ДИ 1,28—3,97) и уменьшение доли пациентов пожилого возраста (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,20—0,84) в группе АИС Росздравнадзора с НР в целом по сравнению с референтной группой регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. То же распределение отмечено для серьезных НР: молодой возраст (ОШ 2,17; 95 % ДИ 1,23—3,81); пожилой возраст (ОШ 0,48; 95 % ДИ 0,24—0,96). Указанные результаты могут навести на мысль о большем риске, сопряженном с применением МАБ у пациентов молодого возраста и снижении данного риска при применении МАБ у пожилых пациентов. Однако необходимо сделать поправку на то, что в регистре пациентов клиники им. Э.Э. Эйхвальда достаточно большую долю составляют пациенты, которым МАБ были назначены в рамках специализированных программ медицинской помощи в связи с наличием инвалидности. В этой связи большая часть пациентов данной группы в большей степени имели факторы риска, обусловленные внешними причинами. Более того, Strangfeld A, et al. (2011 г.) называет возраст пациента старше 60 лет фактором риска развития инфекционных осложнений при применении биологической терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [13].

Согласно полученным данным, с ТОС было связано повышение риска НР в целом, однако они не выходили за рамки статистически значимых различий с группой сравнения. При этом в имеющейся литературе, напротив, отмечаются более высокие риски, сопряженные с применением ТОС по сравнению и другими МАБ [15]. Следует отметить, что ТОС достоверно больше представлен в структуре группы пациентов АИС Росздравнадзора с серьезными НР (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,05-6,09) по сравнению с референтной группой регистра клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Целый ряд авторов (Campbell LC, et al. (2011 г.)) отмечают повышение риска развития НР в целом при применении ТОС по сравнению с иными ингибиторами ФНО- $\alpha$  [15]. Однако это не согласуется с рекомендациями EULAR по ведению ревматоидного артрита, которые декларируют возможность применением монотерапии с ингибиторами ИЛ-6 [12]. Имеются данные о том, что монотерапия ТОС показывает лучшие результаты, чем применение метотрексата [16—18]. Вместе с тем, Tarp S, et al. (2017 г.) на основании системного метаанализа сделали заключение о том, что с ТОС были ассоциированы риски серьезных НР. Согласно их данным, ТОС чаще вызывает серьезные НР, чем ETN (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,04—1,67) в период наблюдения, равный 6 месяцам [19]. Yokota S, et al. (2016 г.) в рамках наблюдательного исследования у педиатрических пациентов с ювенильным ревматоидным артритом заключили, что ТОС вызывает серьезные НР более часто в условиях реальной медицинской практики по сравнению с условиями клинических исследований [20]. Sakai R, et al. (2015 г.) при проведении перспективного когортного исследования также выделили ТОС как фактор риска развития серьезных НР по сравнению с группой ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ОШ 1,45; 95 % ДИ 0,94—2,25) [21]. Machado SH, et al. (2016 г.), проводя обзор опубликованных данных по безопасности применения ТОС в КИ, сосредоточили внимание на смертельных исходах. По их мнению, ТОС не повышает вероятность смертельных исходов [22]. Исследование FUNCTION, в котором приняли участие 12 российских исследовательских центров, не даёт однозначной характеристики профиля безопасности ТОС. Несмотря на хорошую переносимость, ТОС обладает рисками инфекционных осложнений, повышенный уровня холестерина и печёночных ферментов и транзиторного снижения уровня нейтрофилов. Отмечено, что в отсроченной перспективе при наблюдении длительностью 104 недели, оценивается как благоприятный [23].

На основании наших результатов можно заключить, что пол пациента не может рассматриваться как фактор риска возникновения НР в целом и серьезных НР. В то же время, несмотря на наличие предпосылок к тому, что молодой возраст может являться фактором риска, данный вывод является

дискутабельным ввиду влияния внешних причин, оказывающих влияние на возрастной состав референтной популяции. Среди моноклональных антител наиболее небезопасным в отношении риска серьезных НР оказался ТОС.

### Выводы

Таким образом, не удалось выделить каких-либо достоверных данных о наличии факторов риска возникновения НР в целом и серьезных НР, исходящих со стороны пациента: пол не показал достоверного влияния, в то время как выделение молодого воз-

раста как фактора риска является дискутабельным. Фактором риска со стороны моноклональных антител можно считать выбор ТОС — он увеличивает риск серьезных НР.

### Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является тот факт, что его результаты, полученные на основании анализа базы данных спонтанных сообщений, сравниваются с опубликованными данными исследований, проведенных с использованием иных методов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна

*Автор, ответственный за переписку*

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

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-код: 3989-9803

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

### Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

### Вербицкая Елена Владимировна

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-код: 4701-8118

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

### Глаголев Сергей Владимирович

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

### Philippova (Gurianova) Anastasia

*Corresponding author*

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

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-code: 3989-9803

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

### Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

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

### Verbitskaya Elena

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

SPIN-code: 4701-8118

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

### Glagolev Sergey

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

**Поливанов Виталий Анатольевич**

SPIN-код: 1699-3254

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

**Мазуров Вадим Иванович**

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-код: 6823-5482

д. м. н, академик РАН, профессор, Главный научный консультант СЗГМУ им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой терапии и ревматологии им Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им И.И. Мечникова

**Самигуллина Рузана Рамилдовна**

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-код: 6590-4637

руководитель центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда при СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Vitaly Polivanov**

SPIN-code: 1699-3254

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

**Mazurov Vadim**

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-code: 6823-5482

MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Scientific Consultant, North-Western Medical University I.I. Mechnikova, Head of the Department of Therapy and Rheumatology named after E.E. Eichwald North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Samigullina Ruzana**

ORCID ID: 0000-0002-6341-3334

SPIN-code: 6590-4637

MD, Head of the Center for Therapy with Genetically Engineered Biological Preparations E.E. Eichwald at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Литература / References**

1. Козлов И.Г. Моноклональные антитела новая эра в фармакологии и терапии // *Лечебное дело*. — 2006. — №1. — С.26-31. [Kozlov IG. Monoklonal'nye antitela novaya era v farmakologii i terapii. *Lechebnoe delo*. 2006;1:26-31. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monoklonal'nye-antitela-novaya-era-v-farmakologii-i-terapii> (дата обращения: 10.10.2019).
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Голimumаб в лечении псориазического артрита // *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2013. — Т.5. — №4. — С.120-125. [Mazurov VI, Beliaeva IB. Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* — *Bulletin of the Northwestern State Medical University. I.I. Mechnikov*. 2013; 5(4):120-125. (In Russ).] URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_21206873\\_33326394.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_21206873_33326394.pdf) (дата обогачения 10.10.2019).
3. Лила А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А. и др. Актуальные аспекты современной ревматологии // *Терапия*. — 2018. — Т.22. — №4. — С.13-19. [Lila AM, Nasonov EL, Olyunin YA, et al. Actual aspects of contemporary rheumatology. *Therapy*. 2018;22(4):13-19. (In Russ).] URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35358410\\_12615792.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35358410_12615792.pdf) (дата обращения 10.10.2019).
4. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(10):578-82. URL: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2009.181> (дата обращения: 10.10.2019)
5. Cai HH. Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Approved Therapeutic Antibodies. *MOJ Immunology*. 2014;5(1):28. URL: <https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-01-00028.pdf> (дата обращения 10.10.2019).
6. Cai HH. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol*. 2018;6 (3):82-84. URL: <https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-06-00198.pdf> (дата обращения 10.10.2019).
7. Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия? // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №3. — С.17-25. [Kolbin AS, Kharchev AV. Safety of Biological Preparations and Small Molecules. Are There Any Differences? *Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):17-25. (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnost-biopreparatov-i-malyh-molekulschestvuyut-li-razlichiya> (дата обращения: 10.10.2019).
8. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf*. 2009;32(10):811-817.
9. Евразийский Экономический Союз. Правила надлежащей практики фармаконадзора. 2016. [Evrazijskij Ekonomicheskij Soyuz.

- Pravilanadlezhashchej praktiki farmakonadzora. 2016. (In Russ).] URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения 10.10.2019).
10. Методические рекомендации. «Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов» (утв. Росздравнадзором 04.06.2013 г.) [Metodicheskie rekomendacii. «Metodicheskie rekomendacii po podgotovke razrabotchikami i proizvoditelyami lekarstvennyh preparatov, nahodyashchihся v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchetov po bezopasnosti lekarstvennyh preparatov» (utv. Roszdravnadzorom 04.06.2013 g.) (In Russ).] URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=148856&fld=134&dst=100439,0&rnd=0.19540445776213033#0907058692763435> (Дата обращения 10.10.2019 г.).
11. Wu AM, Senter PD. Arming antibodies: prospects and challenges for immunconjugates. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1137-46.
12. Smolen JS, Landew? R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management Lof rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816> (Дата обращения 10.10.2019).
13. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1914-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816> (Дата обращения 10.10.2019).
14. Weinblatt ME, 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169319> (Дата обращения 10.10.2019).
15. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078627> (Дата обращения 10.10.2019).
16. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-517. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723271> (Дата обращения 10.10.2019).

17. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:S1049.
18. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297346> (Дата обращения 10.10.2019).
19. Trap S, Furst DE, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology.* 2017; 56:417-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013201> (Дата обращения 10.10.2019).
20. Yakota S, Itoh Y, Morio T. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1654-60 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013079/> (Дата обращения 10.10.2019).
21. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880658> (Дата обращения 10.10.2019).
22. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Drug Safety Evaluation.* 2016;16(4):493-500. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1303479> (Дата обращения 14.04.2019).
23. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ, и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124) // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т.56. — №3. — С.280-285. [Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):280-285 (In Russ).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-280-285. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297346> (Дата обращения 10.10.2019)

# Влияние полиморфизма генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на варибельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы

Боброва О. П.<sup>1,2</sup>, Шнайдер Н. А.<sup>3</sup>, Зырянов С. К.<sup>4</sup>, Дмитренко Д. В.<sup>1</sup>, Зобова С. Н.<sup>1,5</sup>, Зуков Р. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup> — КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск

<sup>3</sup> — ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>5</sup> — ФГБНУ ВО ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск

**Аннотация.** *Обоснование.* Одним из облигатных клинических проявлений рака поджелудочной железы (РПЖ) является хронический болевой синдром (ХБС), реализуемый у 80 % пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Изучение молекулярно-генетических факторов, влияющих на фенотипическую реализацию ХБС, у пациентов с РПЖ является важным шагом на пути к персонализации дорожной карты. *Цель.* Изучить ассоциативное влияние однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на межличностную варибельность ХБС у пациентов с РПЖ. *Материалы и методы.* В исследование включён 81 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с гистологической верификацией, оперативно пролеченный по поводу РПЖ согласно основному критерию включения в исследование. Молекулярно-генетические исследования проводились с определением аллельных вариантов rs1799971 гена *OPRM1*, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs 1143627 гена *IL1B*, rs5275 гена *PTGS2*, rs1800795 гена *LOC 541472*. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. *Результаты.* Носители гомозиготного генотипа AA гена *OPRM1* преобладали среди наблюдаемых пациентов Красноярского края с РПЖ. Генотип AG *IL1B* продемонстрировал увеличение шансов возникновения ХБС в 18,46 раза у пациентов с РПЖ. Носители генотипов GG гена *ABCB1* rs1045642 и AA гена *ABCB1* rs2032582 составили группу риска для реализации ХБС у пациентов с РПЖ. *Заключение.* Проведённое исследование продемонстрировало, что наиболее значимыми в отношении повышения шансов реализации ХБС у пациентов с РПЖ являются гомо- и гетерозиготные генотипы гена *IL1B*.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром; рак поджелудочной железы; однонуклеотидные полиморфизмы; молекулярно-генетическое исследование

## Для цитирования:

Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Зуков Р.А. Влияние полиморфизма генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на варибельность хронического болевого синдрома у пациентов с раком поджелудочной железы. // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.53—59. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10083.

## The effect of *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* gene polymorphism on the variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer

Bobrova OP<sup>1,2</sup>, Schnider NA<sup>3</sup>, Zyryanov SK<sup>4</sup>, Dmitrenko DV<sup>1</sup>, Zobova SN<sup>1,5</sup>, Zukov RA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

<sup>2</sup> — RSBHI “Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky”, Krasnoyarsk

<sup>3</sup> — V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St. Petersburg

<sup>4</sup> — FSAEI Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow

<sup>5</sup> — Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk

**Abstract.** *Background.* One of the obligate clinical manifestations of pancreatic cancer is chronic pain syndrome, which is realized in 80 % of patients with a progressive course of the disease. Studying the molecular genetic factors that influence the phenotypic realization of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer is an important step towards personalizing the roadmap. *Aims.* To study the associative effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* genes on the interindividual variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer. *Materials and methods.* The study included 81 patients aged 18 to 75 years with histological verification, promptly treated for prostate cancer

according to the main criterion for inclusion in the study. Molecular genetic studies were performed to determine the allelic variants of rs1799971 of the *OPRM1* gene, rs1045642, rs2032582, rs1128503 of the *ABCB1* gene, rs1143627 of the *IL1B* gene, rs5275 of the *PTGS2* gene, rs1800795 of the *LOC* gene 541472. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results.** Carriers of the homozygous AA genotype of the *OPRM1* gene prevailed among the observed patients of the Krasnoyarsk Territory with pancreatic cancer. Genotype AG *IL1B* showed an increase in the chances of chronic pain by 18,46 times in patients with pancreatic cancer. Carriers of the GG genotypes of the *ABCB1* rs1045642 and AA genes of the *ABCB1* rs2032582 gene constituted a risk group for the implementation of chronic pain in patients with pancreatic cancer. **Conclusions.** The study showed that the most significant in terms of increasing the chances of chronic pain in patients with pancreatic cancer are the homo- and heterozygous genotypes of the *IL1B* and *LOC 541472* genes encoding IL-6.

**Keywords:** chronic pain syndrome; pancreatic cancer; single nucleotide polymorphisms; molecular genetic research

#### For citations:

Bobrova OP, Schnider NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Zobova SN, Zukov RA. The effect of *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* gene polymorphism on the variability of chronic pain syndrome in patients with pancreatic cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:53—59. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10083.

### Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований (ЗНО) с поздней выявляемостью и низкой пятилетней выживаемостью [1, 2]. С учетом высокой смертности, несмотря на применяемые современные методы терапии, возрастает роль одновременно проводимого комбинированного и поддерживающего лечения с целью контроля симптомов и улучшения качества жизни пациентов с РПЖ [3]. Распространённость хронического болевого синдрома (ХБС), сопровождающего пациентов с РПЖ с прогрессирующим течением опухолевого процесса, составляет 80 %, что предопределяет проведение анальгетической терапии [3]. Индивидуальная вариабельность ХБС предопределяется гендерными, клинико-демографическими факторами, а также коморбидностью, лекарственными взаимодействиями и генетическими факторами [4, 5]. Пациенты с РПЖ характеризуются различной вариабельностью ХБС: смешанным характером, высокоинтенсивными показателями, резистентностью к анальгетической терапии на фоне имеющихся изменений соматического статуса в виде синдрома «рак обусловленной слабости», нутритивной недостаточности, синдрома малого всасывания и малого переваривания [6]. Изучение молекулярно-генетических факторов, влияющих на фенотипическую реализацию ХБС, эффективность и безопасность анальгетической терапии, является важным шагом на пути к персонализации тактики лечения в паллиативной онкологии [7]. Согласно литературным данным, наиболее распространёнными генами, ОНП которых предопределяют механизм-обусловленную фенотипическую изменчивость боли, могут быть: ген *OPRM1*, кодирующий мю-1 опиоидный рецептор; ген *ABCB1*, кодирующий транспортёр Р-гликопротеин; ген провоспалительного интерлейкина 1 *IL1B*; ген фермента циклооксигеназы *PTGS2*, ген интерлейкина 6 *LOC 541472* [8]. В настоящее время активно изучается влияние ОНП

генов на фенотипическую изменчивость ХБС [9, 10], однако в условиях многокомпонентного паллиативного лечения пациентов с ХБС онкологического профиля в общемировой литературе найдены немногочисленные разрозненные данные об ассоциативном влиянии нескольких одновременно присутствующих факторов у одного пациента на межиндивидуальные различия.

### Цель

Изучение ассоциативного влияния ОНП генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* на межиндивидуальную вариабельность ХБС у пациентов с РПЖ.

### Материалы и методы

В исследование включён 81 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с гистологической верификацией, оперативно пролеченный по поводу РПЖ, согласно основному критерию включения в исследование. Распределение пациентов по стадиям ЗНО проводилось согласно классификации TNM 8-го пересмотра [11]. Оценку степени интенсивности ХБС при его реализации проводили согласно цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), согласно которой боль лёгкой интенсивности оценивалась в 1-4/10 баллов, умеренной — в 5/10 баллов, сильной — 6-9/10 баллов, очень сильной — в 10/10 баллов. Физический статус онкологического больного оценивался по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Пациенты с фенотипически реализованным ХБС были разделены на три группы: 1) ХБС умеренной степени выраженности, 2) сильный ХБС, 3) очень сильный ХБС. Не включались в исследование пациенты с ECOG4б, уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин, уровнем гиперферментемии печёночных аминотрансфераз более трёх норм. Забор крови у пациентов с РПЖ для выделения ДНК проводили однократно.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Параметры	Группа пациентов РПЖ
Средний возраст, годы	60 ± 9,59
Мужчины, количество, n (%) / женщины, количество, n (%)	38 (46,91 %) / 43 (53,09 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,18 (15,85-35,51)
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин	93,3±17,61
ЕСОG 16, n (%)	15 (18,52 %)
ЕСОG 26, n (%)	55 (67,9 %)
ЕСОG 36, n (%)	11 (13,58 %)
T2, n (%)	6 (7,5 %)
T3, n (%)	39 (48,15 %)
T4, n (%)	36 (44,44 %)
Аденокарцинома, n (%)	81 (100 %)
Сахар крови, ммоль/л	6,68±3,06
АСТ, Ед	34,65 (69-572,8)
АЛТ, Ед	45,5 (9,3-864,2)
Билирубин, ммоль/л	19,7 (2,4-471)
Общий белок, г/л	47±11,92
Амилаза крови, Ед/л	44 (4-610)
Гемоглобин, г/л	124,39 ±19,88
«Рак-обусловленная слабость», n (%)	59 (48 %)
Потеря массы тела более 10 кг, n (%)	37 (45,12 %)
Желтуха, n (%)	27 (48 %)
Асцит, n (%)	11 (13 %)
Диспепсические проявления, n (%)	32 (39 %)
Язвенная болезнь желудка, n (%)	7 (7 %)
Цереброваскулярная патология, n (%)	27 (32,93 %)
ХЗЛ, n (%)	14 (17 %)
ХСН, n (%)	17 (20,73 %)
Варикозная болезнь сосудов нижних конечностей, n (%)	6 (7,32 %)

Примечания: ХБС — хронический болевой синдром; РПЖ — рак поджелудочной железы; TNM — международная классификация стадий ЗНО; ИМТ — индекс массы тела; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ХЗЛ — хронические заболевания лёгких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКД-ЕРІ — эпидемиологическая формула расчёта СКФ; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЕСОG — шкала оценки физического статуса онкологического пациента.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Д.В. Дмитренко). Определение носительства ОНП rs1799971 гена *OPRM1*, rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs1143627 гена *IL1B*, rs5275 гена *PTGS2*, rs1800795 гена *LOC 541472* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на детектирующем амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и коммерчески доступных флуоресцентных зондов («Applied Biosystems», США; «Синтол», РФ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова-Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения; при ненормальном распределении — в виде медианы и 25 и 75 % квартилей; описательная статистика качественных признаков — в виде абсолютных и относительных (в процентах) частот. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий  $\chi^2$ . Для оценки статистической значимости выявленной связи между исходом и фактором риска применяли показатель отношения шансов с расчётом границы 95 % ДИ. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Пациенты с РПЖ на момент включения в проспективное исследование характеризовались превалированием клинических проявлений в виде синдрома рак-обусловленной слабости, диспепсических проявлений, механической желтухи, нарушения углеводного обмена, гиперферментемии, нутритивной недостаточности; ко-морбидности (табл. 1). Высокая стадийность основного процесса (Т3-Т4) и наличие аденокарциномного гистологического варианта не обозначили региональных клинико-морфологических особенностей пациентов РПЖ в Красноярском крае [12]. Количество пациентов с метастатическим раком составило 26,83 %, с местнораспространённым — 74,17 %, что объясняется критериями включения в данное исследование.

Частота встречаемости изучаемых генотипов у пациентов с РПЖ продемонстрирована в таблице 2 и не отличалась от наблюдаемых частот в популяции европеоидов [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp], что свидетельствует об отсутствии ассоциации изучаемых ОНП с РПЖ.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Аллель, генотип	OPRM1	PTGS2	LOC 541472	IL1B
	rs1799971	rs5275	rs1800795	rs1143627
A	0,883	0,648	C 0,463	0,636
A(NCBJ)	0,857	0,6725	C(0,4601)	0,6449
G	0,117	0,352	G0,537	0,364
G(NCBJ)	0,143	0,3275	G0,5399	0,3551
PXB	0,9	0,64	0,95	0,55
AA	0,778	0,407	CC0,210	0,420
AG	0,210	0,481	GC0,284	0,432
GG	0,012	0,111	GG 0,506	0,148
p	0,000	0,14	0,3	0,14
<b>ABCB1</b>				
	rs1045642	rs2032582	rs1128503	
A	0,536	0,457	0,457	
A(NCBJ)	0,55	0,449	0,444	
G	0,444	0,543	0,543	
G(NCBJ)	0,49	0,551	0,551	
PXB	0,65	0,9	0,9	
AA	0,296	0,272	0,203	
AG	0,519	0,543	0,595	
GG	0,185	0,272	0,203	
p	0,82	1,000	0,6	

Примечания: NCBJ — Национальный центр биотехнологической информации; PXB — равновесие Харди-Вайнберга.

Носителей гомозиготного генотипа AA по мажорной аллели гена *OPRM1* было статистически значимо больше по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного GG по минорной аллели, что может предопределять фенотипическую вариабельность болевого синдрома у данных пациентов и различия в ответе на анальгетическую терапию. Гетерозиготные носители изучаемых ОНП генов *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2* доминировали среди пациентов с РПЖ. Гомозиготный генотип GG по мажорной аллели гена *LOC 541472* является наиболее часто встречаемым у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае. Различий по частотам встречаемости генотипов изучаемых ОНП генов *OPRM1*, *ABCB1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* у мужчин и женщин с РПЖ нами не найдено (табл. 3).

Период клинического наблюдения составил 7,85±0,99 месяцев. Реализация ХБС после проведенного хирургического лечения зафиксирована у 62,96 % пациентов с РПЖ. Пациенты с ХБС 26 составили 14,81 % (12 чел.), с ХБС 36 — 33,33 % (27 чел.) и с ХБС 46 — 14,81 % (12 чел.).

Из приведённой табл. 4 видно, что частота встречаемости генотипов при болевой и безболевой формах РПЖ статистически различалась по генотипам AG *OPRM1*, AG *IL1B*, AA *PTGS2*, AG *PTGS2*, AA *LOC541472*, GG *LOC541472*, что может предопределять межиндивидуальную вариабельность ХБС.

Прогностический анализ влияния генетических факторов на фенотипическую реализацию ХБС у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае, показал протективное влияние по уменьшению риска ХБС генотипов в порядке значимости:

Таблица 3

Гендерные различия генотипов у пациентов с раком поджелудочной железы, n=81

Гены	Частоты генотипов, n (%)					
	AA		GG		AG	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
<i>OPRM1</i> <i>rs1799971</i>	36 (43,90 %)	27 (34,15 %)	8 (9,76 %)	9 (10,96 %)	1 (1,22 %)	0
	<i>p</i> =0,063		<i>p</i> =0,918		<i>p</i> =1,000	
<i>ABCB1</i> <i>rs1045642</i>	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	21 (25,93 %)	20 (24,69 %)
	<i>p</i> =0,308		<i>p</i> =0,811		<i>p</i> =0,809	
<i>ABCB1</i> <i>rs2032582</i>	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	10 (12,35 %)	12 (14,81 %)	24 (29,63 %)	20 (24,69 %)
	<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000	
<i>ABCB1</i> <i>rs1128503</i>	8 (9,88 %)	7 (8,64 %)	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)	21 (25,93 %)	20 (24,69 %)
	<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000	
<i>IL1B</i> <i>rs1143627</i>	16 (19,75 %)	18 (22,22 %)	5 (6,17 %)	6 (7,41 %)	21 (25,93 %)	15 (18,52 %)
	<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000	
<i>PTGS2</i> <i>rs5275</i>	17 (20,99 %)	20 (24,69 %)	5 (6,17 %)	4 (4,94 %)	20 (24,69 %)	17 (20,99 %)
	<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000		<i>p</i> =1,000	
<i>LOC 541472</i> ( <i>IL6</i> ) <i>rs1800795</i>	9 (10,96 %)	7 (8,64 %)	20 (24,69 %)	20 (24,69 %)	13 (16,05 %)	12 (14,81 %)
			<i>p</i> =1,000			

AA *IL1B*, AG *LOC541472*, AG *ABCB1 rs1045642*, AG *ABCB1 rs2032582*. Генотип *AG IL1B* продемонстрировал повышение риска фенотипической реализации ХБС у пациентов с РПЖ.

### Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что распределение частот генотипов и аллелей в группе больных РПЖ для изучаемых ОНП соответствовало закону Харди-Вайнберга. Известно, что фенотипическая реализация ХБС у пациентов с РПЖ может существенно различаться [13]. В связи с этим значительный интерес представляет полиморфизм генов, участвующих в механизмах формирования ХБС [14].

Полиморфный вариант *rs1799971* гена *OPRM1*, кодирующего мю-1 опиоидные рецепторы, в виде транспозиции *A118G* гена *OPRM1*, ассоциированный со снижением чувствительности рецептора к опиоидным лигандам, преобладал со статистической достоверностью у пациентов с болевой формой РПЖ. Проведённый анализ показал, что носители гомозиготного генотипа *AA OPRM1* преобладали среди наблюдаемых пациентов с РПЖ, что ассоциировано с нормальной чувствительностью к экзогенным и эндогенным опиоидам. Превалирование при болевой форме РПЖ генотипов *AA* и *AG* гена *PTGS2*, кодирующего фермент воспалительного ответа циклооксигеназу 2, не показало статистически значимого влияния на возможность реализации ХБС.

Значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, так как именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в формирование воспалительного генеза ХБС [15–17]. Генотип *AG IL1B* при расчёте ОШ фенотипического возникновения ХБС продемонстрировал статистически достоверное увеличение шансов — в 18,46 раза в сравнении с пациентами РПЖ — носителями *AA IL1B*, что необходимо учитывать при определении структуры анальгетической терапии с обязательным включением противовоспалительных препаратов, а также проводить скрининговые исследования у пациентов с РПЖ для проведения адекватного паллиативного лечения.

Межгрупповые различия частоты встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена *LOC541472*, кодирующего *IL6*, при болевой и безболевого формах РПЖ продемонстрировали отсутствие влияния генотипов на реализацию ХБС.

Генотип *AG LOC541472* продемонстрировал протективное влияние на уменьшение шансов возникновения ХБС (ОШ — 0,310; ДИ 95 % 0,102–0,943), что может быть стратегически важно для коррекции тактики лечения ХБС на фоне РПЖ.

Р-гликопротеин участвует в процессах биологического узнавания и межклеточного взаимодействия, опосредуя роль в том числе и опиоидных рецептор-

Таблица 4

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *OPRM1*, *IL1B*, *PTGS2*, *LOC 541472* при болевой и безболевого формах у пациентов с раком поджелудочной железы, *n=81*

Ген	Генотип	Безболе- вая форма, <i>n=30</i> , чел.	Болевая форма, <i>n=51</i> , чел.	<i>p</i>
<i>OPRM1</i>	AA	28	39	0,08
	AG	2	11	0,01
	GG	0	1	0,316
<i>IL1B</i>	AA	17	10	0,141
	AG	11	34	<0,001
	GG	2	7	0,087
<i>PTGS2</i>	AA	16	30	0,015
	AG	12	19	0,163
	GG	2	2	1,000
<i>LOC541472</i>	AA	3	10	0,043
	AG	25	31	0,322
	GG	2	10	0,017

Примечание: *p* — достоверность различий частоты вариантов.

Таблица 5

Отношение шансов возникновения хронического болевого синдрома в зависимости от генетических факторов у пациентов с раком поджелудочной железы, *n=81*

Фактор риска		Отно- шение шансов	95 % ДИ	
Ген	Генотип		Нижняя граница	Верхняя граница
<i>OPRM1 rs1799971</i>	AA	0,232	0,048	1,120
	AG	3,850	0,791	18,732
<i>IL1B rs1143627</i>	AA	0,187	0,009	0,507
	AG	3,455	1,345	8,870
	GG	2,227	0,431	11,498
<i>PTGS2 rs5275</i>	AA	1,250	0,504	3,101
	AG	0,891	0,353	2,246
	GG	0,571	0,076	4,283
<i>LOC541472 rs1800795</i>	AA	2,195	0,553	8,714
	AG	0,310	0,102	0,943
	GG	3,415	0,695	16,785
<i>ABCB1 rs1045642</i>	AA	0,972	0,363	2,607
	AG	0,228	0,087	0,598
	GG	7,393	1,986	27,514
<i>ABCB1 rs2032582</i>	AA	5,778	1,762	18,947
	AG	0,134	0,049	0,368
	GG	1,829	0,626	5,344
<i>ABCB1 rs1128503</i>	AA	1,788	0,514	6,216
	AG	0,439	0,174	1,109
	GG	1,792	0,645	4,983

ных систем [18] наряду с транспортной функцией лиганд и лекарственных средств. По литературным данным известно, что Р-гликопротеин также может повышаться при многих лимфопролиферативных и ЗНО, уменьшая эффективность терапии [19]. Генотип *AG ABCB1 rs1045642* и *AG ABCB1 rs2032582* продемонстрировал протективное влияние на уменьшение реализации ХБС у пациентов с РПЖ, являющихся носителями данных генотипов. Пациенты — носители генотипов *GG ABCB1 rs1045642*, *AA ABCB1 rs2032582*, *AG IL1B rs1143627* составили группу риска снижения эффективности паллиативной анальгетической терапии при стандартном лечении ХБС.

### Заключение

Проведённое ассоциативное генетическое исследование роли носительства генов, участвующих в реализации ХБС, у больных РПЖ показало, что наибольшее значение в отношении повышения шансов в реализации ХБС и уменьшения эффективности анальгетической терапии имеют гомозиготные и гетерозиготные генотипы AA и AG гена *IL-1B*. Прогностический анализ влияния генетических факторов на фенотипическую реализацию ХБС у пациентов с РПЖ, проживающих в Красноярском крае, показал протективное влияние по уменьшению ри-

ска ХБС генотипов в порядке значимости: *AA IL1B*, *AG LOC541472*, *AG ABCB1 rs1045642*, *AG ABCB1 rs2032582*.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00119-18-00 по теме «Разработка персонализированных подходов к безопасной и эффективной терапии хронической боли у пациентов с ЗНО» на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (г. Красноярск).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Боброва О.П. — набор пациентов, исследование, написание и редактирование статьи; Шнайдер Н.А. — координирующий исследователь; Зырянов С.К. — координирующий исследователь; Дмитренко Д.В. — медицинский эксперт исследования, проектное руководство; Зобова С.Н. — выполнение молекулярно-генетического исследования, написание отчётной документации по исследованию, интерпретация результатов; Зуков Р.А. — медицинский эксперт исследования.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Боброва Ольга Петровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: BOP\_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

SPIN-код: 3525-8218

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармакоконсультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; врач-клинический фармаколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск

#### Шнайдер Наталья Алексеевна

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

#### Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

#### Bobrova Olga

Corresponding author

e-mail: BOP\_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

SPIN-code: 3525-8218

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Department of Pharmacology and Pharma consulting with courses of postgraduate education of FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk; clinical pharmacologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk

#### Shnyder Natalya

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-code: 6517-0279

MD, PhD, professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St. Petersburg

#### Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

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

**Дмитренко Диана Викторовна**

ORCID ID: 0000-0003-4639-6365

SPIN-код: 9180-6623

д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

**Зобова Светлана Николаевна**

к. м. н., в. н. с. ФГБНУ ВО ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; н. с. кафедры медицинской генетики и нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

**Зуков Руслан Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

SPIN-код: 3632-8415

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

**Dmitrenko Diana**

ORCID ID: 0000-0003-4639-6365

SPIN-code: 9180-6623

MD, PhD, professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPO FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

**Zobova Svetlana**

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk; researcher of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPO FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

**Zukov Ruslan**

ORCID ID: 0000-0002-7210-3020

SPIN-code: 3632-8415

MD, PhD, professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a software course, FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk

**Литература / References**

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;44(22):9694-9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. DOI: 10.3322/caac.21208
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1605-1617. DOI: 10.1056/NEJMra0901557
4. Reyes-Gibby CC, Shete S, Yennurajalingam S, et al. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(6):894-902. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019
5. Hamburg MA, Collin FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4. DOI: 10.1056/NEJMp100630
6. Saufferlein T, Bachet JB, van Cutsem E. Rougier P. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO—ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23:33-40. DOI:10.1093/annonc/mds224
7. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest. Surg.* 2011;15(11):1917-1927. DOI: 10.1007/s11605-011-1665-9
8. Idachaba S, Dada O, Abimbola O, et al. A Review of Pancreatic Cancer: Epidemiology, Genetics, Screening, and Management. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;28;7(4):663-671. DOI: 10.3889/oamjms.2019.104
9. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig Dis Sci.* 2017;62(4):861-870. DOI: 10.1007/s10620-017-4488-z
10. Uomo I. Pain in Pancreatic Cancer: Does Drug Treatment Still Play a Role? *JOP. J Pancreas.* 2011;12(5):435-437. PMID:21904067
11. Eds JD, Brierley MK, Gospodarowicz Ch. Wittekind. TNM classification of malignant tumours. 8th ed New York: Wiley-Blackwell; 2017.
12. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Eng J Med.* 2010;362:1605-17. DOI:10.1056/NEJMra0901557
13. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(4):517-524. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00781.x
14. Ting, S, Schug S. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *J. Pain Res.* 2016;9:49-56. DOI: 10.2147/JPR.S55595
15. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30764482>. 2019;20(3):1-20. DOI: 10.3390/ijms20030676
16. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии // *Сибирский онкологический журнал*. — 2017. — Т.16. — №5. — С.87-94. [Bobrova OP, SHnajder NA, Petrova MM, et al. Geneticheskij polimorfizm tsitokinov kak prediktor fenotipicheskoy realizatsii khronicheskogo bolevoogo sindroma v onkologii. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2017;16(5):87-94. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-87-94>
17. Cann VM, Miaskowski C, Koettters T, et al. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokin. *J Pain.* 2012;13(5): 425-437. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.02.358
18. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В. и др. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // *Успехи физиологических наук*. — 2014. — Т.45. — №4. — С.90-98. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shhul'kin AV, et al. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyatsii funktsional'noj aktivnosti. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2014;45(4):90-98. (In Russ.)]
19. Fernandez Robles CR, Degnan M, Candiotti KA. Pain and genetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(4):444-449. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283556228

# Пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения

Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Кропотов А. В.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Россия, Владивосток

**Аннотация.** Комплаенс пациентов, получающих льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО), рассматривается как важнейшая составляющая эффективности и безопасности фармакотерапии. *Цель.* На основе изучения комплаентности пациентов в программе ЛЛО разработать рекомендации и предложения по повышению приверженности к лечению. *Материалы и методы.* Проведён социологический опрос с применением метода анкетирования 115 пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, в четырёх поликлиниках г. Владивостока в 2019 г. Все пациенты получали лечение по «Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС). В исследовании применялись методы дескриптивной статистики с использованием программы электронных таблиц Microsoft Office. *Результаты.* Наибольший уровень приверженности отмечен по показателям «соблюдение рекомендаций лечащего врача по приёму лекарственных препаратов (ЛП)» — 78,3 % и «отсутствие пропуска в приёме ЛП» — 76,5 %. Наибольшая комплаентность к медикаментозному лечению (>50 %) по большинству показателей анкетирования зарегистрирована у пациентов с диагнозами: «сахарный диабет», «бронхиальная астма» и «злокачественные новообразования», а также у ко-морбидных пациентов. Наименьшая приверженность к фармакотерапии (<50 %) — в группах пациентов гипертонической болезнью и хронической почечной недостаточностью. Комплаентность в области немедикаментозных методов лечения остаётся невысокой. *Заключение.* Проведение социологического опроса показало, что приверженность к медикаментозному и немедикаментозному лечению является недостаточной. Для повышения комплаентности рекомендуется введение программ обучения пациентов с использованием современных интерактивных педагогических технологий.

**Ключевые слова:** комплаентность; льготное лекарственное обеспечение; Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами; социологический опрос; метод анкетирования

**Для цитирования:**

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Кропотов А.В. Пути повышения комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №3. — С.60—68. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10084.

## Ways to increase patient compliance in the drugs preferential provision

Eliseeva EV, Maneeva ES

Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok

**Abstract.** Compliance of patients in the drugs preferential provision is considered as the most important component of effectiveness and safety pharmacotherapy. *Aim.* Based on the study of patient compliance in the drugs preferential provision program to develop recommendations and proposals to improve adherence to treatment. *Materials and methods.* A sociological survey was conducted at 115 patients suffering from chronic diseases in four polyclinics in Vladivostok in 2019. All patients were treated under the «Program of Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Drugs». The study used descriptive statistics methods using the Microsoft Office program. *Results.* The highest level of adherence was noted in the indicators «compliance with the recommendations of the attending physician for taking medicines» — 78.3 % and «absence of a pass in taking medicines» — 76.5 %. The greatest compliance to drugs treatment (< 50 %) on the majority of indicators of questioning is registered at patients with diagnoses: «diabetes mellitus», «bronchial asthma» and «malignant neoplasms», and also at co-morbid patients. The lowest adherence to pharmacotherapy (> 50 %) was in groups of patients with hypertension and chronic renal failure. Compliance in the field of non-drugs treatment is not sufficient. *Conclusion.* The sociological survey showed that adherence to medication and non-medication treatment is insufficient. To improve the compliance it is recommended the introduction of programs of patient education with use of modern interactive educational technologies.

**Keywords:** compliance; drugs preferential provision; Program of Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Drugs; sociological survey; questionnaire method

**For citations:**

Eliseeva EV, Maneeva ES. Ways to increase patient compliance in the drugs preferential provision. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;3:60—68. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10084.

### Актуальность

В Российской Федерации осуществляются беспрецедентные меры социальной поддержки граждан, страдающих тяжёлыми хроническими заболеваниями и имеющих право на получение дополнительной бесплатной лекарственной помощи [1—4]. Одной из важнейших государственных программ является «Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (Программа ОНЛС), ранее известная как Дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО). За более чем десятилетний период создана нормативно-правовая база и организационная структура системы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО), сформированы регистры отдельных категорий граждан, обладающих правом на получение бесплатных лекарственных препаратов (ЛП). Врачи стали стремиться назначать рациональную медикаментозную терапию, корректно выписывать рецепты на ЛП для льготного отпуска; производители и поставщики фармацевтической продукции — планировать выработку ЛП и их поставки; аптеки — выполнять работу с новыми формами рецептов и правильно отпускать льготные лекарства [5, 6].

Важнейшей составляющей эффективности медикаментозного лечения, в том числе в области ЛЛО, является приверженность пациентов к выполнению рекомендаций лечащего врача (комплаентность), которая влияет на течение и прогноз заболевания и является частью социальной ответственности гражданина за состояние своего здоровья [7, 8]. Законодательно право на охрану здоровья и получение бесплатной медицинской помощи закреплено Конституцией Российской Федерации в статье 41. Социальное обеспечение гражданину в случае возникновения заболевания или инвалидности гарантируется статьёй 39 Конституции РФ [9]. Юридически ответственность пациента, в том числе применительно к фармакотерапии, в виде обязанности заботиться о сохранении здоровья и выполнении режима лечения регламентирована в 323-ФЗ (статья 27) [10].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, **комплаентность**, или **приверженность к лечению** — это степень соответствия поведения человека в отношении приёма лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям врача [11].

Факторы, оказывающие влияние на комплаентность, классифицируют на пять групп:

- связана с особенностями пациента и его личности (пол, возраст, образование, социальные и психологические характеристики);
- связана с болезнью (тяжесть, течение, длительность, наличие осложнений и сопутствующей патологии);
- связана с проводимым лечением (медикаментозным и немедикаментозным);

- зависит от системы здравоохранения (доступность и стоимость ЛП);
- обусловлена эффективностью взаимодействия пациента и лечащего врача (уровень доверия к врачу и мотивация пациента) [12—16].

Основными методами изучения комплаентности являются прямые (определение концентрации ЛП или продуктов их метаболизма в организме) и непрямые (подсчёт количества ЛП, израсходованных в процессе лечения; методика определения приобретения или получения пациентом препаратов «Электронная аптека» и «Электронный мониторинг»). К недостаткам данных методов, затрудняющим использование в повседневной клинической практике, относятся трудоёмкость, высокая финансовая затратность, необходимость привлечения дополнительных специалистов и создания условий для их применения [17, 18].

К непрямым инструментам определения комплаентности относится метод социологического опроса, проводимый на основе анонимного анкетирования пациентов по различным опросникам и шкалам — Шкале Мориски-Грина, Шкале медикаментозного комплаенса, Опроснику отношения к лекарствам, а также авторским анкетам, разработанным для применения в терапевтической и психиатрической практике [19—24].

Высоким уровнем комплаентности, позволяющим контролировать течение заболевания, считается приём 80 % или более предписанных доз ЛП. Результаты современных систематических обзоров и метаанализа показывают, что приверженность к медикаментозной терапии при патологии сердечно-сосудистой системы составляет 20-88 %, бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни (ХОБЛ) — 22-78 %, сахарном диабете (СД) — 36-93 %, онкологических и гематологических заболеваниях — 16-100 %, нарушениях психической сферы — 28-87 %, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — около 62 % [25—31].

Для повышения уровня комплаенса необходим комплекс мер, включающий составление индивидуального плана рациональной медикаментозной и немедикаментозной терапии, выстраивание доверительных отношений между врачом и пациентом, образовательные программы (школы) для пациентов, динамическое наблюдение, участие семьи в процессе лечения, психотерапевтическое воздействие в виде когнитивно-поведенческой терапии, использование современных электронных программ и мобильных приложений мониторинга приёма ЛП. Все эти методы, доказавшие свою эффективность, призваны мотивировать пациентов самостоятельно контролировать заболевание и принимать активное участие в восстановлении своего здоровья [32—35].

Степень изученности проблемы соблюдения рекомендаций врача пациентами, имеющими право на бесплатное лекарственное обеспечение в рамках государственных программ в нашей стране, остаётся низкой. Работ по исследованию уровней комплаентности и факторов, влияющих на неё, в льготном сегменте недостаточно. Мероприятия, способствующие повышению комплаенса, эффективности и безопасности медикаментозного лечения в ЛЛО, не разработаны, алгоритмы работы в этой области отсутствуют, что послужило основным мотивом проведения научной работы.

### Цель

На основе исследования комплаентности пациентов в программе льготного лекарственного обеспечения разработать рекомендации и предложения по повышению приверженности к лечению

### Задачи

- Оценить уровень комплаентности к медикаментозному лечению у пациентов, получающих лекарственные препараты по Программе ОНЛС.
- Оценить уровень комплаентности к немедикаментозному лечению у пациентов, получающих лекарственные препараты по Программе ОНЛС.
- Разработать рекомендации и предложения, направленные на повышение комплаентности у пациентов из числа льготополучателей Программы ОНЛС.

### Материалы и методы

В социологическом опросе с применением метода анкетирования, проведённом в 2019 г. в четырёх амбулаторных учреждениях (поликлиниках) г. Владивостока, принимали участие 115 пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛС, из них мужчин — 53 (46,1 %), женщин — 62 (53,9 %) в возрасте от 21 до 93 лет. Длительность заболевания (заболеваний) составила от 1 года до 48 лет. Все пациенты имели инвалидность: I группа зарегистрирована у 9 человек (7,8 %), II — у 68 человек (59,1 %), III — у 38 человек (33,1 %). «Стаж» инвалидности — от 1 месяца до 25 лет. По нозологиям пациенты распределились следующим образом. Заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали 53 (46,1 %) пациентов, эндокринной системы — 40 (34,8 %), органов дыхания — 22 (19,1 %), онкологическими заболеваниями (злокачественные новообразования различной локализации) — 12 (10,4 %), заболеваниями центральной нервной системы — 7 (6,1 %), соединительной ткани — 6 (5,2 %), мочевыводящих путей —

5 (4,3 %), органов пищеварения — 4 (3,5 %), органов кроветворения — 3 пациента (2,6 %). Диагноз одного заболевания выставлен 92 пациентам (80,0 %), двух — 11 (9,6 %), трёх и более — 12 (10,4 %).

На проведение исследования получено одобрение Междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 20.11.2017 г.) и согласия главных врачей амбулаторных лечебных учреждений, в которых проводилось исследование (входящие №№ 4882, 4883, 4884, от 05.12.2018 г., №869 от 06.03.2019 гг., ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Анкетирование проводилось по принципу конфиденциальности, без указания персональных данных пациентов и идентификации медицинских организаций, в которых проводилось исследование. Для проведения социологического опроса разработана авторская анкета, включающая 19 вопросов, разработанных в доступной для пациентов форме.

В исследовании применялись методы дескриптивной статистики с обработкой эмпирических данных, полученных при проведении социологического опроса. Проведено последовательное изложение количественной и качественной информации, полученной в результате анкетирования категорий граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарственной помощи по Программе ОНЛС.

Количественные и качественные характеристики представлены посредством описания основных показателей в абсолютных и относительных величинах и в виде графического изображения. Обработка данных осуществлялась с применением программы электронных таблиц Microsoft Office.

### Результаты

В результате проведённого исследования установлено, что назначение ЛП в целом соответствовало принципам рационального использования лекарственных средств. Один препарат получали 43 пациента (37,4 %), 2 — 40 пациентов (34,8 %), 3 — 14 пациентов (12,2 %), 4 — 14 пациентов (12,2 %), 5 и более — 4 пациента (3,4 %). В структуре назначений — 224 наименования. По частоте все ЛП распределились следующим образом. Первое место занял аторвастатин — 27 назначений (12,1 %); второе — инсулин детемир — 20 назначений (8,9 %); третье — метформин и лизиноприл — 11 назначений (4,9 %); четвертое — индапамид и клопидогрел — 10 назначений (4,5 %); пятое — ривароксабан — 8 назначений (3,6 %); шестое — инсулин аспарт, метопролол, будесонид+формотерол, бисопролол, спиринолактон, периндоприл — 6 назначений (2,7 %); седьмое — гликлазид — 5 назначений (2,2 %); восьмое — инсулин лизпро, титропия бромид, эпоэтин альфа, амлодипин, ипратропия бромид, бусерелин, инсулин деглутек — 4 назначения (1,8 %); девятое — ривастигмин, леводопа+карбидопа, лоза-

раган, карведилол, эссенциальные фосфолипиды+глицерризиновая кислота, кетоаналоги аминокислот — 3 назначения (1,3 %); десятое — дигоксин, карбамазепин, аллопуринол, золедроновая кислота, сульфасалазин, трамадол, топирамат — 2 назначения (0,9 %); одиннадцатое — тамсулозин, морфин, октреотид, эналаприл, доксазозин, финастерид, холина альфосцерат, леводопа+бенсеразид, тамоксифен, инсулин гларгин, варфарин, фенотерол, формотерол, гозерелин, ацетилсалициловая кислота; бетагистин, салбутамол, лоратадин, преднизолон, омепразол, инсулин деглутек+инсулин аспарт, фентанил, инсулин аспарт двухфазный, гидроксикарбамид, интерферон альфа, тофацитиниб — 1 назначение (0,4 %).

Из 115 пациентов, участвовавших в исследовании, на вопрос: «Читаете ли Вы инструкцию перед тем, как начать приём лекарства?» «да» ответили 65 человек (56,5 %), «нет» — 13 (11,3 %), «не всегда» — 37 (32,2 %). Соблюдают рекомендации лечащего врача по приёму ЛП — 90 (78,3 %), не соблюдают — 2 (1,7 %), не всегда — 23 (20,0 %). Считают, что ЛП, которые получают по льготным рецептам, эффективны в лечении заболевания 83 пациента (72,2 %), не эффективны — 2 (1,7 %), не полностью — 30 (26,1 %). Неблагоприятные побочные реакции на препараты, получаемые по ОНЛС, отмечались у 8 пациентов (7 %), из них 7 (87,5 %) — серьёзные. Пропускают приём ЛП часто всего 2 пациента (1,7 %) с диагнозами: «Рак молочной железы» и «Сахарный диабет»; иногда — 25 (21,8 %), не пропускают — 88 пациентов (76,5 %). Причинами пропуска приёма ЛП пациенты назвали: «забываю» — 11 человек (40,7 %); «не принимаю, когда хорошо себя чувствую» — 7 человек (25,9 %); «не всегда хватает времени из-за занятости» — 5 человек (18,5 %); «не всегда хватает желания принимать лекарства» — 3 человека (11,1 %); «другое: не принимаю,

когда нет в аптеке» — 2 человека (7,4 %). Отмечались комбинированные ответы. Результаты анкетирования представлены на рис. 1 и 2 и в табл. 1 и 2.

Из немедикаментозных мер, направленных на улучшение состояния здоровья, из 115 пациентов соблюдают рекомендации выполнять гимнастику 38 (33,0 %) человек, совершать прогулки (ходьба 30 минут в день) — 72 (62,6 %), диетические принципы — 71 (61,7 %). Создают положительный психологический настрой на восстановление здоровья — 68 (59,1 %); выполняют другие рекомендации (соблюдение правил гипоаллергенного быта) — 1 (0,9 %). Курят 15 (13,0 %), употребляют алкоголь 9 (7,8 %) респондентов.

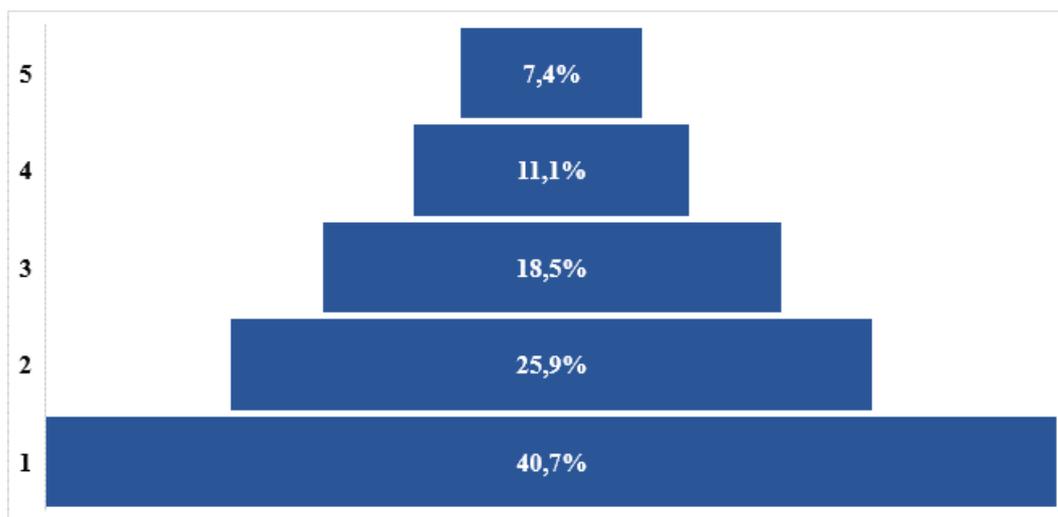
В будущем начать заниматься гимнастикой готовы 32 (41,6 %) из 77 человек, которые ранее не занимались гимнастикой; совершать прогулки 30 (69,8 %) из 43 пациентов, которые ранее этого не делали; соблюдать правила рационального питания (диету) — 32 (72,7 %) из 44 респондентов, которые ранее не выполняли данную рекомендацию; отказаться от курения — 9 (60,0 %) из 15 курящих; отказаться от приёма алкоголя — 4 (44,4 %) из 9 принимавших алкогольные напитки.

Из других методов немедикаментозного характера из 115 пациентов начать готовы посещать курс психотерапии 4 пациента (3,5 %); следовать принципам здорового образа жизни — 15 (13,0 %). Начать создавать положительный настрой, направленный на восстановление здоровья, планирует только 1 пациент (2,1 %) из 47, ранее не выполнявших эту рекомендацию. Следовать правилам здорового и гипоаллергенного быта будут 2 (1,8 %) из 114 пациентов.

На вопрос: «Есть ли в Вашем окружении люди (родственники, дети, друзья), которые поддерживают Вас в создании настроения на продолжение лечения и восстановление здоровья и помогают Вам?» положительно ответили 87 (75,7 %) из 115 респондентов.



Рис. 1. Результаты анкетирования пациентов, получающих лечение по ОНЛС  
 Источник: Елисеева Е.В. и соавт., 2019 год.



**Рис. 2.** Результаты анкетирования пациентов, получающих лечение по ОНЛС. Причины пропуска приёма лекарственных препаратов

*Примечания:* распределение ответов пациентов: **1** — «забываю»; **2** — «не принимаю, когда хорошо себя чувствую»; **3** — «не всегда хватает времени из-за занятости»; **4** — «не всегда хватает желания принимать лекарства»; **5** — «другое (нет в аптеке)».

*Источник:* Елисеева Е.В. и соавт., 2019 год.

Таблица 1

Результаты анкетирования пациентов, получающих лечение по ОНЛС (1 диагноз)

Диагноз	Читают инструкцию ЛП, чел. (%)			Соблюдают рекомендации врача, чел. (%)			Считают ЛП эффективными, чел. (%)		
	да	нет	не всегда	да	нет	не всегда	да	нет	не полностью
СД	20 (66,7%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	25 (83,3%)	1 (3,4%)	4 (13,3%)	26 (86,7%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)
БА	4 (30,8%)	0 (0,0%)	9 (69,2%)	8 (61,5%)	0 (0,0%)	5 (38,5%)	12 (92,3%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
ЗНО	8 (72,7%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)
ИБС	5 (50,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	9 (90,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
ЗЦНС	4 (57,1%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
ГБ	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	5 (83,3%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (66,7%)
ХОБЛ	3 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)
ХПН	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
ЦП	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)
ЭТ	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ЗСТ	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)

*Примечания:* СД — сахарный диабет (30 пациентов); БА — бронхиальная астма (13 пациентов); ЗНО — злокачественные новообразования (11 пациентов); ИБС — ишемическая болезнь сердца (10 пациентов); ЗЦНС — заболевания центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, эпилепсия, последствия острого нарушения мозгового кровообращения) (7 пациентов); ГБ — гипертоническая болезнь (6 пациентов); ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких (6 пациентов); ХПН — хроническая почечная недостаточность (3 пациента); ЦП — цирроз печени (2 пациента); ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия (2 пациента); ЗСТ — заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) (2 пациента).

*Источник:* Елисеева Е.В. и соавт., 2019 год.

Таблица 2

## Результаты анкетирования пациентов, получающих лечение по ОНЛС (2 диагноза и более)

Диагноз	Читают инструкцию ЛП, чел. (%)			Соблюдают рекомендации врача, чел. (%)			Считают ЛП эффективными, чел. (%)		
	да	нет	не всегда	да	нет	не всегда	да	нет	не полностью
ИБС+ГБ	4 (57,1%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	7 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
ГБ+СД	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
РА+ГБ	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
РА+ИБС	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
ЦП+ГБ	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
ИБС+ГБ+СД	1 (20,0%)	0 (0,0%)	4 (80,0%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	3 (60,0%)
СД+Д-ГПЖ+ЛЛ	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)
ИБС+ГБ+НР	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ГБ+БА+СД	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ИБС+ХОБЛ+ПД	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
ИБС+ХОБЛ+СД	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
ИБС+ГБ+РА+-НЯК+ДГПЖ	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
РЖ+ИБС+ГБ+СД	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)

Примечания: ИБС+ГБ — ишемическая болезнь сердца+гипертоническая болезнь (7 пациентов); ГБ+СД — гипертоническая болезнь+сахарный диабет (1 пациент); РА+ГБ — ревматоидный артрит+гипертоническая болезнь (1 пациент); РА+ИБС — ревматоидный артрит+ишемическая болезнь сердца (1 пациент); ЦП+ГБ — цирроз печени+гипертоническая болезнь (1 пациент); ИБС+ГБ+СД — ишемическая болезнь сердца+гипертоническая болезнь+сахарный диабет (5 пациентов); СД+ДГПЖ+ЛЛ — сахарный диабет+доброкачественная гиперплазия предстательной железы+лимфолейкоз (1 пациент); ИБС+ГБ+НР — ишемическая болезнь сердца+гипертоническая болезнь+нарушения ритма сердца (1 пациент); ГБ+БА+СД — гипертоническая болезнь+бронхиальная астма+сахарный диабет (1 пациент); ИБС+ХОБЛ+ПД — ишемическая болезнь сердца+хроническая обструктивная болезнь легких+подагра (1 пациент); ИБС+ГБ+РА+НЯК+ДГПЖ — ишемическая болезнь сердца+гипертоническая болезнь+ревматоидный артрит+неспецифический язвенный колит+доброкачественная гиперплазия предстательной железы (1 пациент); РЖ+ИБС+ГБ+СД — рак желудка+ишемическая болезнь сердца+гипертоническая болезнь+сахарный диабет (1 пациент).

Источник: Елисева Е.В. и соавт., 2019 год.

### Обсуждение

В исследовании показано, что социологический опрос с применением анкетирования является информативным методом изучения комплаентности у пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛС, позволяющим получить представление о степени приверженности к лечению. Наибольший уровень комплаентности отмечен по показателям «соблюдение рекомендаций лечащего

врача по приёму ЛП» — 78,3 % и «отсутствие пропуска в приёме ЛП» — 76,5 %. Акцент на причинах пропуска приёма препарата показал, что наиболее частыми ответами пациентов стали: «забываю» — 40,7 %; «не принимаю, когда хорошо себя чувствую» — 25,9 %; «не всегда хватает времени из-за занятости» — 18,5 %. Наименьшая комплаентность отмечена по показателю «чтение инструкции на ЛП»: положительный ответ у 56,5 % респондентов.

Распределение по нозологиям показало, что наи-

большая приверженность (>50 %) по большинству показателей отмечалась у пациентов с диагнозами: «сахарный диабет», «бронхиальная астма» и «злокачественные новообразования» и у ко-морбидных пациентов, имеющих 2 и более диагноза. Это может быть связано с большей мотивацией на медикаментозное лечение при осознании управляемости симптомов болезни и возможности повышения качества жизни. Наименьшая приверженность (<50 %) зарегистрирована в группах пациентов, страдающих гипертонической болезнью и хронической почечной недостаточностью, что может объясняется с недостаточной оценкой тяжести своего заболевания и возможностей его коррекции.

Изучение мнения пациентов о немедикаментозных методах лечения и их применении для оздоровления показало, что нелекарственной терапии уделяется недостаточное внимание: по ряду пунктов приверженность составляет менее 50%. Обращает на себя внимание, что выполнять рекомендации здорового образа жизни в будущем, а также отказаться от курения и алкоголя планирует небольшое число опрошенных.

Положительным моментом является наличие более чем у половины респондентов близких людей, готовых оказать поддержку, что является мощным психологическим ресурсом для мотивации пациентов в создании настроя на продолжение лечения и восстановление здоровья.

В качестве мер повышения комплаентности рекомендуется организация обучения по типу школ пациентов: «Школа льготного пациента», «Респираторная школа», «Школа кардиологического пациента», «Школа диабета» и других, с изучением актуальных тем и вопросов, посвящённых медицинским и социальным аспектам различных заболеваний, особенностям лекарственных препаратов, назначенным по Программе ОНЛС, правилам приёма ЛП и мониторинга эффективности и безопасности, методов самоконтроля, нелекарственной терапии, психологической поддержки. Для повышения мотивации пациентов предлагается применение современных педагогических технологий на основе андрагогической модели: компьютерная презентация, интерактивные методики «Ролевая игра», «Деловая игра», «Тренинг», «Кейс-технологии», «Коучинг», симуляционные технологии.

Обязательным условием проведения обучения является формирование обратной связи между пациентом и лечащим врачом с оценкой понимания и усвоения материала, выявлением проблем и поиском их решения. В качестве ведущих школ, помимо врачей различных медицинских специальностей, возможно привлечение психологов, специалистов в области организации здравоохранения и соци-

альной помощи, юристов. Желательно участие в образовательных программах родственников пациентов.

### Выводы

- Проведение социологического опроса методом анкетирования является высоко информативным инструментом изучения комплаентности пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛС, позволяющим выявить проблемные аспекты ЛЛО. В исследовании установлено, что уровни комплаентности хотя и не достигают критических значений, но являются недостаточно высокими.
- Наибольшая приверженность к фармакотерапии достигалась по показателям «соблюдение рекомендаций врача по приёму ЛП» (78,3 %) и «отсутствие пропуска в приёме ЛП» (76,5 %); наименьшая — «чтение инструкции на ЛП» (56,5 %).
- Медикаментозный комплаенс, превышающий 50 % по большинству показателей, отмечался у пациентов, страдающих сахарным диабетом, бронхиальной астмой, злокачественными новообразованиями различных локализаций, а также ко-морбидных пациентов, имеющих 2 и более диагноза. Наименьшие показатели (ниже 50 %) — у пациентов с гипертонической болезнью и хронической почечной недостаточностью.
- Приверженность к нефармакологическим методам лечения является недостаточно высокой: выполнение ряда рекомендаций составляет менее 50 %.
- Для повышения комплаентности в ЛЛО и улучшения качества фармакотерапии рекомендовано введение программ обучения пациентов с применением современных интерактивных педагогических технологий.

**Благодарность:** Авторы выражают благодарность к. м. н. О.П. Беньковской, О.Я. Перовой, П.Д. Нидзельскому, А.Г. Худченко, Н.С. Сай за помощь в подготовке статьи.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Елисеева Е.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е.С. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, Кропотов А.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Елисева Екатерина Валерьевна**

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-код: 1332-1667

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», проректор

**Манеева Елена Сергеевна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alena\_nice\_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-код: 7346-3385

к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России»

**Кропотов Александр Валентинович**

ORCID ID: 0000-0002-6909-2041

SPIN-код: 9777-1806

д. м. н., Профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России»

**Eliseeva Ekaterina**

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-code: 1332-1667

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, PSMU, Russian Federation, Vladivostok

**Maneeva Elena***Corresponding author*

e-mail: alena\_nice\_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-code: 7346-3385

Ph.D., Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, PSMU, Vladivostok

**Kropotov Aleksandr**

ORCID ID: 0000-0002-6909-2041

SPIN-code: 9777-1806

MD, professor of Department of General and Clinical Pharmacology, PSMU, Vladivostok

## Литература / References

1. Прямая линия с Владимиром Путиным 20 июня 2019 года. [Prjamaja linija s Vladimirom Putinyim 20 ijunja 2019 goda. Доступно по: <http://kremlin.ru/events/president/news/60795>. (In Russ).]. Ссылка активна на 03.12.2019.
2. Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А. и др. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения // *Ремедиум*. — 2018. — Т.28. — №1 — С.6-11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA, et al. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *Remedium*. 2018;28(1):6-11. (In Russ).] DOI: 10.17150/2500-2759.2018.28
3. Волкова Н.С., Еремина О.Ю. Лекарственное обеспечение инвалидов: теоретические и практические проблемы // *Журнал российского права*. — 2018. — №11 — С.85-96. [Volkova NS., Eremina OJu. Lekarstvennoe obespechenie invalidov: teoreticheskie i prakticheskie problemy. *Zhurnal rossijskogo prava*. 2018;11:85-96. (In Russ).] DOI: 10.12737/art\_2018\_11\_8
4. Стаховская Л.В., Иванова Г.Е., Репьев А.П. Медицинское право и правовые основы медицинской реабилитации // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2015. — №1. — С.30—34. [Stakhovskaya LV, Ivanova GE, Rpeyev AP. Medical law and the legal basis of medical rehabilitation. *Pacific Medical Journal*. 2015;1:30-34. (In Russ).]
5. Юргель Н.В., Тельнова Е.А. ДЛО-ОНЛС, «7 нозологий», а что дальше? // *Вестник Росздравнадзора*. — 2008. — №5 — С.4-21. [Jurgel' NV, Tel'nova EA. DLO-ONLS, «7 nozologij», a chto dal'she? *Vestnik Roszdravnadzora*. 2008;5:4-21. (In Russ).]
6. Тельнова Е.А. Программе ДЛО-ОНЛС 10 лет // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — №5 — С.143-147. [Tel'nova EA Programme DLO-ONLS 10 let. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;5:143-147. (In Russ).]
7. *Опросник «Уровень комплаентности»* / Под ред. Кадырова Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. — Владивосток: Издательство Морского государственного университета; 2014. [*Oprosnik «Uroven' komplaentnosti»*. Ed by Kadyrov R. V., Asrijan O. B., Koval'chuk S. A. Vladivostok: Izdatel'stvo Morskogo gosudarstvennogo universiteta; 2014. (In Russ).]
8. Медведев Д.А. 25 лет Конституции: баланс между свободой и ответственностью. [Medvedev DA. Konstitucii: balans mezhdru svobodoy i otvetstvennost'ju. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/news/35053/>. Ссылка активна на 03.12.2019.
9. Конституция Российской Федерации. [Russian Federation Constitution. (In Russ).] Доступно по: <http://www.constitution.ru/10003000/10003000-4.htm>. Ссылка активна на 03.12.2019.
10. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 03.12.2019.
11. World Health Organization: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2003. Доступно по: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf). Ссылка активна на 03.12.2019.
12. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях // *Ремедиум*. — 2013. — №7 — С.6-14. [Vol'skaja EA. Pacientskij komplajens. Obzor tendencij v issledovanijah. *Remedium*. 2013;(7):6-14. (In Russ).]
13. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2014. — №2. — С.4-12. [Danilov DS. Terapevticheskoe sotrudnichestvo (komplajens): sodержanie ponjatija, mehanizmy formirovanija i metody optimizacii. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2014;2:4-12. (In Russ).] DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
14. Романенко Т.С. Лечение артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинических условиях: преемственность терапии, приверженность лечению и фармакоэкономические аспекты: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016. [Romanenko TS. Lechenie arterial'noj gipertonii v ambulatorno-poliklinicheskikh uslovijah: preemstvennost' terapii, priverzhennost' lecheniju i farmakoeconomicheskie aspekty. [dissertation] Moscow; 2016 (In Russ).] Доступно по: [https://www.gnicpm.ru/data/files/dictionary/1547/111/Dissertation\\_RomanenkoTV.pdf](https://www.gnicpm.ru/data/files/dictionary/1547/111/Dissertation_RomanenkoTV.pdf). Ссылка активна на 03.12.2019.
15. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией при длительном периоде наблюдения // *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. — 2018. — Т.3. — №2. — С.138-143. [Ignatenko GA, Muhin IV, Gavriljak VG, et al. Komplajentnost' u bol'nyh komorbidnoj kardial'noj patologiej pri dlitel'nom periode nabljudenija. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. 2018;3(2):138-143. (In Russ).]
16. Settineri S, Frisone F, Merlo EM, et al. Compliance, adherence, concordance, empowerment, and self-management: five words to manifest a relational maladjustment in diabetes. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2019;12:299-314.

17. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal*. 2011;26(3):155-159.
18. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2019;92(2):117-122.
19. Beyhaghi H, Reeve BB, Rodgers JE, Stearns SC. Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Participants. *Value Health* 2016;19(8):996-1001.
20. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №1. — С.63-65. [Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-65 (In Russ).]
21. Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Роль подсистемы мотивации к лечению в общей структуре комплаенса у больных при проведении психофармакотерапии // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2016. — №4. — С.32-36. [Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. A role of motivation for treatment in the structure of compliance in psychopharmacologically treated patients. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;(4):32-36. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro20161164132-36.
22. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация // *Качественная клиническая практика*. — 2016. — №1. — С.50-58. [Nikolayev NA, Skirdenko UP, Zherebilov VV. Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;1:50-58. (In Russ).]
23. Халецкая А.И. Качество жизни и уровень приверженности к терапии у коморбидных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью // *Журнал научных статей Здоровье и Образование в XXI веке*. — 2018. — Т.20. — №3. — С.61-65. [Khaletskaia AI. Quality of life and level of adherence to therapy in comorbid patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart Failure. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. 2018;20(3):61-65. (In Russ).] DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3
24. Сорокина А.О. Комплаенс пациентов с гипертонической болезнью // *Устойчивое развитие науки и образования*. — 2018. — №5. — С.102-107. [Sorokina AO. Komplains pacientov s gipertonicheskoj bolezn'ju. *Ustojchivoje razvitie nauki i obrazovanija*. 2018;5:102-107. (In Russ).]
25. Kleinsinger F. The Unmet Challenge of Medication Nonadherence. *The Permanente Journal*. 2018;22:18-033. DOI: 10.7812/TPP/18-033
26. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *Journal of Public Health*. 2018;(41):e84—e94. DOI: 10.1093/pubmed/fdy088
27. George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Preference and Adherence*. 2019;13:1325-1334. DOI: 10.2147/PPA.S209532
28. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40:1588-1586. DOI: 10.2337/dc16-1925
29. Bouwman L, Eeltink CM, Visser O, et al. Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation. *BMC Cancer*. 2017;17:739. DOI: 10.1186/s12885-017-3735-1
30. Steinkamp JM, Goldblatt N, Borodovsky JT, et al. Technological Interventions for Medication Adherence in Adult Mental Health and Substance Use Disorders: A Systematic Review. *JMIR Mental Health*. 2019;6(3):e12493. DOI: 10.2196/12493: 10.2196/12493
31. Spaan P, Luenen S, Garnefski N, Kraaij V. Psychosocial interventions enhance HIV medication adherence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Health Psychology*. 2018;00(0):1-15. DOI:10.1177/1359105318755545
32. Высокая комплаентность как фактор эффективного лечения артериальной гипертонии. Интервью с д.м.н., профессором Ф.Т. Агеевым, главным научным сотрудником отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва // *РМЖ*. — 2018. — Т. 6. — №1. — С.5-8. [Vysokaja komplajentnost' kak faktor jeffektivnogo lechenija arterial'noj gipertonii. Interv'ju s d.m.n., professorom F.T. Ageevym, glavnyim nauchnym sotrudnikom otdela ambulatornyh lechebno-diagnosticheskikh tehnologij NII kardiologii im. A.L. Mjasnikova FGBU «NMIC kardiologii» Minzdrava Rossii, Moscow. *RMJ*. 2018;6(1):5-8. (In Russ).]
33. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т.23. — №12. — С.131-142. [Memorandum jekspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva po rekomendacijam Evropejskogo obshhestva kardiologov / Evropejskogo obshhestva po arterial'noj gipertenzii po lecheniju arterial'noj gipertenzii 2018 g. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(12):131-142. (In Russ).] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
34. Taibanguay N, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Narongroeknawin P. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Preference and Adherence*. 2019;13:119-129. DOI:10.2147/PPA.S192008
35. Brixner D, Rubin DT, Mease P, et al. Patient Support Program Increased Medication Adherence with Lower Total Health Care Costs Despite Increased Drug Spending. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2019;25(7):770-779a.

# Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм

Афанасьева Е. В.

ООО «Издательство ОКИ»



Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни несёт за собой здравый коммерческий смысл, но это легче сказать, чем сделать. И хотя выпущены различные методологические рекомендации, вопросов по их включению в перечни не становится меньше. Поэтому хотелось бы иметь пошаговый алгоритм, который собирал бы воедино всё, что понадобится для работы именно специалистам по фармакоэкономике, оценке технологий здравоохранения, лекарственного обеспечения, внедрения лекарственных препаратов на российский фармацевтический рынок. И вот наконец такая инструкция вышла в свет.

Книга «Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни» — это большой труд, поражающий объёмом информации, которую авторы сумели уместить в малом количестве страниц.

Со слов авторов, цель книги — дать знания по методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических (фармакоэкономических) исследований и анализу влияния на бюджет, необходимые при подготовке Предложения на включение лекарственного препарата в ограничительные перечни (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граж-

дан; дорогостоящих лекарственных препаратов; минимальный ассортимент), а своего идеального читателя они описывают как «интересующегося» специалиста.

Книга насыщена специальной терминологией, но это не вызывает раздражения, потому что сразу же за термином дано его истолкование; в придачу присутствует много формул, но не стоит паниковать, так как они разжёваны в тексте.

Книгу приятно держать в руках, а также удобно читать, потому что в каждом параграфе раскрывается определённая тема. От этого не возникает ощущения, что на читателя разом сваливается огромный объём информации. Авторы искренне хотели доступно объяснить сложные вещи, но иногда на чём-то придётся остановиться и поразмыслить, ещё раз перечитать абзац, параграф или целую главу, однако это никак не относится к сложности языка изложения, а лишь к замысловатости самой информации.

После прочтения книги процесс включения в ограничительные перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

Книга написана живым и тёплым русским языком, прорываться сквозь слова вам не придётся, благодаря этому она не получилась «учебным сухарём», посвящённым лишь одной науке, а стала человечней, что, несомненно, полюбит читателю.

Книга написана людьми, поэтому возможны опiski, ошибки, повторения и изложение общеизвестного, но такие неудобства не сильно усложняют чтение, и надеемся, что в следующем издании это будет исправлено.

Читателю может показаться, что некоторые главы страдают от единообразия рассказа, однако не надо в этом винить авторов, потому что это такой род повествования, в котором писатель чувствует себя невольником слишком тесной и правильно ограниченной формы. Официальные рекомендации, стандарты, правила, руководства, законы и приказы по проведению клинико-экономических исследований не несут какой-либо морали, а изложены сухим и суконным языком, потому авторы не вольны были выдумывать и сочинять новую фабулу повествования. Однако, находясь во всех этих рамках, авторы всё-таки разнообразно выразили своё мнение о существующем лекарственном обеспечении современного российского общества.

Книга написана вовремя и кстати, будет иметь долгоиграющие и значимые последствия, положит начало вашим успешным проектам в области клинико-экономической оценки лекарственных препаратов, принесёт удовлетворение в будущем от грамотно проделанной научно-исследовательской работы. Остаётся только жалеть, что книга не вышла раньше, и радоваться за тех, кому посчастливится её приобрести, а по прочтении, когда полученные знания пригодятся в работе, ещё не раз можно будет вспомнить добрым словом её авторов.

Так как авторы предельно откровенно объясняют читателю все хитрости проведения фармакоэкономических исследований, тираж книги ограничен, дабы не увеличить число своих конкурентов. Поэтому грустно от мысли, что кому-то не достанется её экземпляр, однако тем счастливым, кому удастся приобрести её, необходимо будет освободить время от рутинных занятий и погрузиться в тонкости клинико-экономических исследований, оценки влияния на бюджет здравоохранения, оценки исходов, моделирования.

Не забудьте, что эта книга — хороший подарок коллеге.

Авторы действительно доки в своём деле, а кроме того, достойные люди с чистыми помыслами, поэтому обзавестись их отзывчивой дружественностью вам не помешает.

#### **Выходные данные:**

Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3. Доступно по: <https://clck.ru/L2WD8>.



## Издательство ОКИ

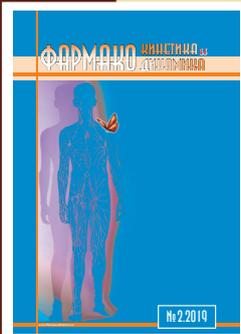
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: [www.izdat-ok.ru](http://www.izdat-ok.ru)



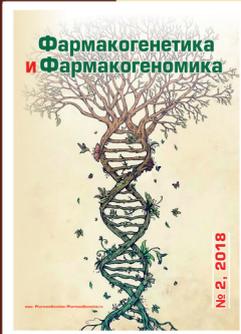
Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: [www.pharmacokinetica.ru](http://www.pharmacokinetica.ru)



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru)



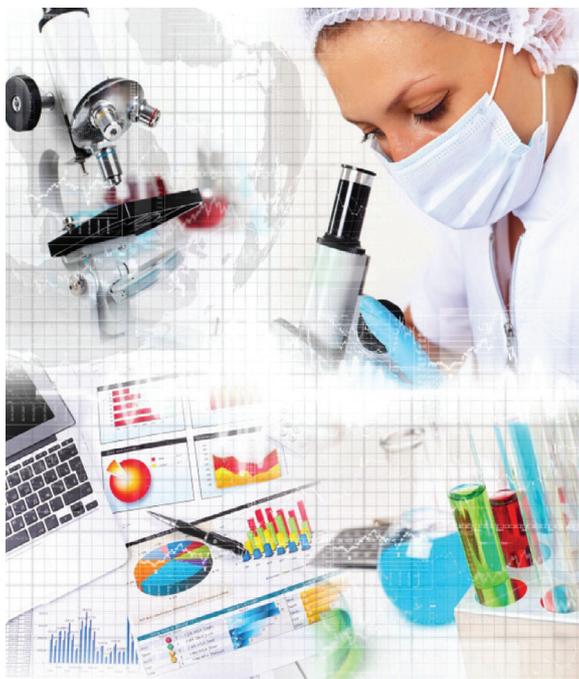
Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: [www.antibiotics-chemotherapy.ru](http://www.antibiotics-chemotherapy.ru)

**Тел.: +7 (910) 449-22-73;  
e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)**



**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 (495) 664-32-70

✉ [info@marketaccess.ru](mailto:info@marketaccess.ru)

🌐 [www.Market-Access-Solutions.ru](http://www.Market-Access-Solutions.ru)

# Эральфон®

эпоэтин альфа

## Эра новой жизни!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека  
**Средство для профилактики и лечения анемии:**

- Онкология
- Гематология

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008; ЛСР-008793/10 от 26.08.2010; ЛСР-000971/10 от 15.02.2010  
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

На правах рекламы

