

ISSN 2588-0519

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 2019

18

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

38

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ОНЛС
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белусов Дмитрий Юрьевич
Ведущий специалист
+ 7 (910) 449-22-73
clininvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич
Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecherberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
+ 7 (910) 400-88-87
eva88@list.ru



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Epriv)

Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS
Подписано в печать: 19.11.2019 г.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

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

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

Журнал включен в перечень ВАК.

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

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

Сайты

Pharmacokinetica.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 Фармакогеномика

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита
в Российской Федерации
Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. 4

Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии
Гопаенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. 15

Клинико-экономическая эффективность применения препарата
дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях
здравоохранения Российской Федерации
Зырянов С. К., Дьяков И. Н. 23

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономические аспекты *C. difficile*-ассоциированной диареи:
взгляд с позиций госпитальной оценки технологий здравоохранения
Гомон Ю.М. 33

Госпитальная оценка технологий здравоохранения в Российской
Федерации: возможности и перспективы
Гомон Ю.М. 40

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии —
результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики
Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. 50

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами
контрольных точек иммунитета
*Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Зырянов С.К.,
Варенцов С.И., Захарова И.И.* 55

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний:
современное состояние вопроса
*Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И., Клюев Д.А.,
Степанян Л.Н.* 66



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

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

Graduate group

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

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

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

PHARMACOECONOMICS

Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation
Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu 4

Generics and biosimilars in oncology
Gopienko IA, Ushkalova EA, Zyryanov SK 15

Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions
Zyryanov SK, Dyakov IN 23

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Clostridium difficile associated infection:
view of hospital-based health technology assessment
Gomon YM 33

Hospital-based health technology assessment in Russian Federation:
opportunities and prospects
Gomon YM 40

PHARMACOEPIDEMOLOGY

The choice of antibiotic for community-acquired pneumonia —
the results of a survey of doctors and an analysis of real outpatient practice
Deriushkin VG, Ternavskii AP, Ulyanova EA, Gatsura SV 50

DRUGS SAFETY

Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors
Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, Zyryanov SK, Varentsov SI, Zakharova II 55

LITERATURE REVIEW

Medication adherence in patients with cardiovascular disease:
current view of the problem
Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Stepanyan LN 66



Дорогие друзья!

Завершается 2019 год, и в руках у вас — номер нашего журнала, ставящий точку в публикациях уходящего года. Традиционно, отбирая публикации для представления нашей читательской аудитории, мы старались выбрать самые актуальные, злободневные, имеющие непосредственное практическое применение. Уверен, что каждый читатель найдет в данном номере что-то важное и отвечающее его насущным потребностям.

Мне самому хотелось бы анонсировать 2 работы.

Уверен, что ни для кого среди наших читателей не является секретом тот решительный прорыв в фармакотерапии онкологических заболеваний, который произошёл в последние годы. Один из наиболее успешных классов препаратов, на который возлагаются самые большие надежды — это группа современных иммуноонкологических препаратов, механизм действия которых направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путём блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов, так называемых ключевых точек иммунитета. Использование данных лекарственных средств уже позволило перевернуть возможности лечения пациентов с целым рядом опухолей. Однако вмешательство в иммунный ответ далеко не всегда абсолютно безопасно для макроорганизма, накапливается всё больше и больше информации о неких отдалённых последствиях подобного вмешательства. В этой связи крайне интересен обзор литературы, представленный *Кулиевой А.А. и соавт.*, посвящённый сердечно-сосудистым осложнениям при лечении иммунобиологическими препаратами. Авторы на основании глубокого анализа современных данных делают вывод о необходимости совместной курации пациентов, получающих данные препараты, врачами целого ряда специальностей.

Известно, что на эффективность терапии наших пациентов оказывает влияние целый ряд факторов, и далеко не последним по значимости является приверженность пациентов к назначенному лечению. В настоящем номере журнала мы представляем обзор современной литературы, посвящённый современному состоянию вопроса приверженности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из анализа существующих данных, авторы обзора делают совершенно справедливый вывод о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса, в том числе указывают на необходимость масштабных отечественных исследований.

Подробно предварив чтение вышеуказанных статей, ни в коей мере не умаляю значимости остальных материалов данного номера. Уверен, что к ним будут обращаться ещё долгие годы, выполняя исследования по atopическому дерматиту, антибиотик-ассоциированной диарее, сахарному диабету.

Читайте, анализируйте, спорьте, применяйте на практике.

Успехов в работе!

Искренне Ваш,
главный редактор
д.м.н., профессор
Сергей Кенсаринович Зырянов

Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации

Крысанов И. С.^{1,2}, Крысанова В. С.^{1,3,4}, Карпов О. И.⁵, Ермакова В. Ю.^{2,3}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва

³ — ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа министерства здравоохранения Московской области», Красногорск

⁵ — АО «Санofi Россия», Москва

Аннотация. Атопический дерматит (АД) — системное хроническое заболевание с поражением кожных покровов, в патогенезе которого существенную роль играет повышенная продукция медиаторов воспаления. Тяжёлое течение АД характеризуется постоянными обострениями, что приносит существенные страдания больному, сказывается на его физической и эмоциональной деятельности, снижает трудоспособность. Современные лекарственные препараты, включая иммунобиологические, обладают выраженным клиническим эффектом. Вместе с тем, экономические аспекты АД («бремя заболевания») в отечественных условиях не изучены. В работе определены прямые медицинские и немедицинские затраты на АД тяжёлого течения у взрослых больных, не прямые затраты на основании параметров распространённости заболевания, статистических данных о финансовом обеспечении амбулаторного и стационарного лечения, данных опроса экспертов об оказании помощи в реальных условиях, а также параметров временной утраты трудоспособности, недополучения ВВП и других показателей. Установлено, что бремя АД тяжёлого течения можно оценить в 564 242 руб. в год на одного больного трудоспособного возраста и 263 230,5 руб. в год на одного больного нетрудоспособного возраста. В целом по когорте больных для Российской Федерации оно может составить 13,074 млрд руб. в год (12,031 млрд руб. для лиц трудоспособного возраста и 1,043 млрд руб. для лиц нетрудоспособного возраста). При этом прямые немедицинские затраты и не прямые затраты составляют не менее половины всех расходов, что подчеркивает социальную значимость заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит; бремя заболевания; стоимость болезни

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.4—14. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14

Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation

Krysanov IS^{1,2}, Krysanova VS^{1,3,4}, Karpov OI⁵, Ermakova VYu^{2,3}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow

² — Institute of clinical-economic expertise & pharmacoeconomics, JSC, Moscow

³ — First Moscow State Medical University named by Sechenov, Moscow

⁴ — Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk

⁵ — JSC Sanofi Russia, Moscow

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a chronic systemic disease with skin lesion, inflammation caused by mediators plays important role in its pathogenesis. Severe AD characterizes by permanent exacerbations that leads to sufferings and, influences on physical and emotional conditions and losses of patient's productivity. Modern drugs including biologicals have a good clinical efficacy, but the same time AD burden (cost of illness) in the Russian conditions are not evaluated yet. Direct medical and non-medical costs, non-direct costs in severe AD in adults based on prevalence data, statistics of finances covering of out-patients and in-patients treatment options, experts' opinions, reports about temporary disability, losses of GDP etc. have been calculated. Burden of severe AD in local practice can be evaluated as 564 242 RUR/patient/year in working age and 263 230,5 RUR/patient/year in aged population. Social-economic burden of severe AD in the Russian Federation can reach 13,074 Bln RUR annually

(12,031 Bln RUR for working patients and 1,043 Bln RUR for aged population of patients). Direct non-medical and non-direct costs have at least 50 % of all expenditures that highlighting of social importance of severe AD.

Keywords: atopic dermatitis; burden of disease; cost of illness

For citations:

Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:4–14. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14

Введение

Атопический дерматит (АД) — системное хроническое заболевание с поражением кожных покровов, в патогенезе которого существенную роль играет повышенная продукция медиаторов воспаления [1, 2]. АД является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний с распространённостью 3,1—5,5 % во взрослой популяции [3, 4]. Согласно российским статистическим данным заболеваемость АД среди взрослого населения в 2018 году составила 60 933 человека или 52,1 на 100 тыс. взрослого населения [5], при этом распространённость заболевания — 168 569 человека или 144,2 на 100 тыс. взрослого населения [6].

При тяжёлом течении заболевания кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений — 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1—1,5 месяца). Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна. По европейским данным среднетяжёлое и тяжёлое течение АД отмечается у 36 и 15 % взрослых больных соответственно [7]. Для данной группы больных социально-экономическое бремя заболевания больше, чем при лёгком течении, ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациента и производительность труда [8]. При этом течение АД часто осложняется вторичной бактериальной, вирусной и микотической инфекцией [9]. АД тяжёлого течения часто ассоциирован с высоким риском развития аллергического ринита, бронхиальной астмы (БА), крапивницы и др. [10]. Также обращает на себя внимание частая встречаемость при тяжёлом АД заболеваний/состояний неаллергической природы — депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [11].

При лечении АД преследуются несколько целей:

- достижение ремиссии заболевания (устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление её защитных свойств);
- профилактика развития тяжёлых форм АД и осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни больных.

Терапия больных с тяжёлым течением АД включает как наружные, так и системные средства. Топические глюкокортикостероиды (тГКС) считаются лекарственными препаратами первого ряда для местной противовоспалительной терапии. Также применяются ингибиторы кальциневрина, антибактериальные и противовирусные наружные лекарственные средства (по требованию). Для системной терапии применяется циклоспорин, который может оказывать наряду с лечебным и токсическое действие (нефротоксичность, лимфопролиферативные процессы и т. п.). Системные ГКС используют в терапии больных АД только для купирования обострений при тяжёлом течении заболевания у взрослых. Также применяют не по показанию антигистаминные препараты.

В последние годы большой интерес вызывают эффективные препараты таргетной терапии, действие которых направлено на подавление Th2-иммунного ответа, а также воздействующие на белки, которые участвуют в развитии воспаления [12]. Перспективным препаратом для терапии АД является дупилумаб, первый в классе моноклональных антител с показанием «атопический дерматит», который блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путём специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 [18]. Дупилумаб блокирует передачу сигналов этих интерлейкинов и тем самым существенно уменьшает воспаление. Эффективность и безопасность препарата для лечения тяжёлого АД были доказаны в ходе клинических испытаний и в реальной клинической практике [13]. В нашей стране он с 2020 г. включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в Перечень лекарственных препаратов для льготных категорий граждан, в Клинические рекомендации и в Реестр клинико-статических групп [14—16].

Вместе с тем эффективное внедрение современных препаратов в клиническую практику возможно на основе понимания не только масштабов распространения заболевания, но и на том, каково его социально-экономическое бремя. Экономические аспекты (бремя) тяжёлого АД в нашей стране неизвестны. Поэтому **целью** работы была оценка экономического бремени АД тяжёлого течения в отечественных условиях.

Задачи:

- провести поиск и анализ научных публикаций по заболеваемости и распространённости АД в мире и в России;
- на основании опроса экспертов описать реальную практику ведения пациентов с АД тяжёлого течения;
- рассчитать прямые и непрямые затраты на ведение пациента в течение года;
- рассчитать экономическое бремя АД для Российской Федерации.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (англ. *cost-of-illness, COI*) [17].

Материалы и методы

Для оценки экономического бремени АД определяли прямые медицинские затраты (затраты на лекарственные препараты; лабораторные и диагностические исследования; визиты к врачу, на лечебные процедуры и т. п.), прямые немедицинские затраты (на выплату пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ), выплату пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации) в исходе заболевания), непрямые затраты (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом, недопроизводство валового внутреннего продукта (ВВП)).

Общие затраты на ведение пациента определяли как:

$$\text{Cost} = \text{DC} + \text{IC}$$

где *Cost* — общая стоимость;
DC (Direct Costs) — прямые затраты;
IC (Indirect Costs) — непрямые затраты.

В рамках настоящего исследования был проведён опрос экспертов, целью которого являлась оценка типичной клинической практики ведения взрослых пациентов с АД тяжёлого течения. В опросе приняли участие специалисты дерматологи Санкт-Петербурга и Москвы.

В опросную карту включались данные о: частоте назначения лекарственных препаратов (ЛП) (наружная и системная терапия) для лечения АД тяжёлого течения; годовой частоте развития обострений и тактике их ведения; продолжительности оказания медицинской помощи; частоте оформления листа ВУТ; годовой частоте развития осложнений и тактике их ведения; количестве госпитализаций в течение года по поводу осложнений АД; частоте значимых сопутствующих заболеваний.

Схема разработки исследования оценки бремени болезни строилась из расчёта на 1 взрослого пациента с АД тяжёлого течения с временным горизонтом 1 год (рис. 1).

Клинико-экономический анализ выполнялся с позиции «государство» для оценки расходов, связанных с ведением пациентов с АД тяжёлого течения на терри-



Рис. 1. Общая характеристика исследования

Примечание: АД — атопический дерматит.

Таблица 1

**Анализ затрат на ЛП
для наружной терапии АД тяжёлого течения**

Лекарственные препараты		Медиана стоимости 1 единицы, руб.
<i>Топические глюкокортикостероидные препараты</i>		
Класс 1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05 % мазь, крем	21,51
	Бетаметазона дипропионат 0,05 % мазь, крем	5,08
Класс 2 (сильные)	Мометазона фуруат 0,1 % мазь	12,99
Класс 3 (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01 % мазь	12,06
	Флутиказона пропионат 0,005 % мазь	22,29
	Триамцинолона ацетонид 0,1 % мазь	15,02
Класс 4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025 % мазь	7,66
	Мометазона фуруат 0,1 % крем, лосьон	8,86
	Триамцинолона ацетонид 0,1 % мазь	15,02
	Метилпреднизолона ацепонат 0,1 % крем, мазь, мазь жирная, эмульсия	29,14
Класс 5 (средней силы)	Бетаметазона валерат 0,01 % крем	12,27
	Гидрокортизона бутират 0,1 % крем, мазь	9,16
	Флуоцинолона ацетонид 0,025 % крем, линимент, гель	20,23
	Флутиказона пропионат 0,005 % крем	23,09
Класс 6 (средней силы)	Алклометазона дипропионат 0,05 % мазь, крем	16,77
Класс 7 (слабые)	Гидрокортизон, 0,5; 1; 2,5 % мазь	2,85
	Преднизолон 0,5 % мазь	1,84
<i>Ингибиторы кальциневрина для наружного применения</i>		
1.	Пимекролимус	55,22
2.	Такролимус	58,44
<i>Активированный пиритион цинка</i>		
1.	Активированный пиритион цинка аэрозоль 0,2 %, крем 0,2 % и шампунь 1 %	27,17

тории РФ. При таком подходе не учитывались затраты из личных средств пациентов. Для Перечня ЖНВЛП использовались последние цены регистрации [18] с учётом НДС и средневзвешенного размера предельной региональной оптовой надбавки [19, 20]. Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, расчёт затрат производился на основании данных российского фармацевтического портала «Фарминдекс.рф» [21].

При оценке затрат на наружную терапию учитывали применение ГКС различных классов, ингибиторов кальциневрина, активированного пиритион цинка (табл. 1). Частота назначения и длительность были определены на основании опроса экспертов.

При анализе затрат на ЛП для наружной терапии был сделан ряд допущений.

Расчёт затрат медианы стоимости 1 единицы препарата для наружной терапии осуществлялся по следующей формуле:

$$C_{(ед)} = C_{ср(уп)} \div D \times N$$

где $C_{(ед)}$ — стоимость единицы действующего вещества, руб.;

$C_{ср(уп)}$ — средняя цена упаковки лекарственного препарата, руб.;

D — количество действующего вещества в единице лекарственного препарата, мг, мл, г;

N — количество единиц лекарственного препарата в упаковке, шт.

Согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи при атопическом дерматите [22], средняя суточная доза препаратов для наружного применения составляет 5 г, продолжительность применения определялась на основании данных экспертного опроса. Таким образом, затраты на препараты для наружного применения рассчитывались по следующей формуле:

$$C_{(курс)} = C_{(ед)} \times СДД \times T$$

где $C_{(курс)}$ — стоимость 1 курса применения препарата для наружной терапии, руб.;

$C_{(ед)}$ — стоимость единицы лекарственного препарата, руб.;

$СДД$ — средняя суточная доза, г;

T — продолжительность применения препарата, количество дней.

При оценке затрат на системную терапию учитывалось применение пациентами с АД тяжёлого течения в течение 1 года циклоспорина, системных ГКС (постоянный приём) и антигистаминных препаратов. Частота и длительность применения были определены на основании официальных инструкций по применению [23] и по результатам экспертного опроса. Данные представлены в табл. 2.

Определяли затраты на ведение пациентов в период обострения АД тяжёлого течения. Средняя ча-

Таблица 2

Прямые затраты на лекарственные препараты системного действия при АД тяжёлого течения

Препараты		Режим дозирования	Медиана стоимости 1 единицы (мг, мл, таблетки), руб.	
Циклоспорин		Внутрь 3-5 мг/кг массы тела в день в 2 приёма с 12-часовым интервалом	0,83	
<i>Глюкокортикостероидные препараты (постоянный приём)</i>				
1.	Метилпреднизолон	Внутрь 1 раз в сутки после завтрака. Первые 2-3 дня 16-20 мг, затем 2-3 дня 12 мг, затем 2-3 дня 8 мг, затем 2-3 дня 4 мг с последующей отменой. При необходимости терапию продолжают ещё 2-3 дня в дозе 2 мг	1,38	
2.	Преднизолон	Внутрь 1 раз в сутки после завтрака. Первые 2-3 дня 20-25 мг и дополнительно 5 мг после обеда, затем 2-3 дня 15 мг, затем 2-3 дня 10 мг, затем 2-3 дня 5 мг с последующей отменой. При необходимости терапию продолжают ещё 2-3 дня в дозе 2,5 мг	0,12	
<i>Антигистаминные препараты</i>				
1.	Клемастин	Перорально: 1 мг 2 раза в сутки Инъекционно: 2 мг 2 раза в сутки внутримышечно, 7-10 дней	16,03	71,65
2.	Хлоропирамин	Перорально: 25 мг 1-2 раза в сутки Инъекционно: 20-40 мг 1-3 раза в сутки внутримышечно, 7-10 дней	0,21	1,2
3.	Хифенадин	Внутрь, 25 мг 1-2 раза в сутки, 7-20 дней	19,05	
4.	Сехифенадин	Внутрь, 50-100 мг 1-2 раза в сутки, 5-15 дней	35,13	
5.	Лоратадин	Внутрь, 10 мг 1 раз в сутки, 1-18 недель	11,44	
6.	Цетиризин	Внутрь, 10 мг 1 раз в сутки, 1-18 недель	10,42	
7.	Левосетиризин	Внутрь, 5 мг 1 раз в сутки, 8-18 недель	32,79	

стота возникновения обострений была определена на основании данных экспертного опроса. При обострении АД тяжёлого течения и в случае развития осложнений медицинская помощь пациентам может оказываться в условиях круглосуточного стационара или амбулаторно-поликлинического звена, частота была определена на основании опроса экспертов.

Затраты на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного стационара за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год [24] с учётом Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС Федерального фонда ОМС [16] — был определён коэффициент затратоёмкости (КЗ) для соответствующей клинико-статистической группы (КСГ). Расчёт осуществлялся по следующей формуле:

$$C_{\text{кс}} = N_{\text{кс}} \times KЗ_{\text{кс}}$$

где $C_{\text{кс}}$ — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; $N_{\text{кс}}$ — средний норматив финансовых затрат

на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; $KЗ_{\text{кс}}$ — коэффициент затратоёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации.

При ведении пациента с обострением или осложнением в амбулаторных условиях затраты рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания с учётом поправочного коэффициента стоимости обращения и кратности обращений [25].

Учёт прямых немедицинских затрат предусматривал выплаты по листам нетрудоспособности (ВУТ) [26] на основе сведений об средней длительности ВУТ (опрос экспертов), численности и распределении по возрасту экономически активного населения с АД тяжёлого течения, среднем размере начисленной заработной платы [27]. Была проведена оценка непрямых (косвенных) затрат на один год из расчёта на 1 пациента. Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали, исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 1 938,23 руб./день (объём ВВП на душу населения в 2018 г. составлял 707 453,5 руб.).

Результаты

Для оценки экономического бремени была определена целевая популяция — взрослые пациенты с установленным диагнозом АД тяжёлого течения. На основании статистических данных среди группы больных АД (168 569 чел.) была выделена когорта больных с тяжёлым течением заболевания (15 %) [7], или 25 285 человек. Далее на основании официальных статистических данных была определена доля лиц старше трудоспособного возраста (женщины с 55 лет; мужчины с 60 лет) — около 15,7 % общего числа пациентов с АД. Таким образом, количество лиц трудоспособного возраста с АД тяжёлого течения составило 21 322 человека (рис. 1).



Рис. 1. Анализ целевой популяции
Примечание: АД — атопический дерматит.

Частота обострений при АД тяжёлого течения составила 4,3 случая в год, при этом 32,5 % пациентов лечатся стационарно со средней продолжительностью госпитализации 23,25 дня, 60 % — в поликлинике (7,75 обращения в год, средняя продолжительность 31,7 дня, выдача листков ВУТ в 60 % случаев). При этом прямые медицинские затраты в условиях стационара составили 23 740,23 руб./пациент/случай, а амбулаторные — 2 743,70 руб./пациент/случай. В сумме расходы составили 88 799,66 руб./условный пациент/год; для стационара 33 435 руб./пациент/год ((23 743,70 руб. x 4,3 случая) x 0,325 частоты), для поликлиники 55 364,66 руб./пациент/год ((2 743,70 руб. x 7,75 обращений x 4,3 случая) x 0,60 частоты).

Основные осложнения АД тяжёлого течения и длительность их лечения и стоимости представлены в табл. 4.

Затраты на лекарственную терапию 1 пациента с АД тяжёлого течения в течение 1 года составили 50 327,6 руб. Результаты анализа представлены в табл. 5.

При оценке частоты сопутствующих заболеваний в рамках опроса экспертам была предоставлена возможность указывать нозологии на их усмотрение, что позволило значительно расширить портрет пациента с АД тяжёлого течения и рассчитать затраты на сопутствующие заболевания. Данные представлены в табл. 6.

Таблица 4

Осложнения АД тяжёлого течения (опрос экспертов) их экономические последствия

Показатель	Вторичная бактериальная инфекция	Микотическая инфекция	Вирусная инфекция	Доброкачественная лимфаденопатия	Осложнения со стороны глаз
Частота возникновения, %	48	25	14	15	18
Среднее количество госпитализаций в год	1,25	1	1,33	0	1
Средняя продолжительность госпитализации, дни	16,25	12,5	17,3	0	17
Среднее количество обращений в поликлинику в год	3,75	2,5	2,5	1,3	2
Средняя продолжительность амбулаторного лечения, дни	24,7	23,3	18,3	18	18
Затраты на 1 случай стационарного лечения, руб.	11 549,59	23 740,83	37 857,00	24 853,27	16 361,92
Затраты на 1 случай амбулаторного лечения, руб.	2 747,63	2 747,63	2 721,71	2 436,57	2 047,76
Итого на стационарное лечение, руб.	6 857,57	5 935,21	6 940,45	0,00	2 863,34
Итого на амбулаторное лечение, руб.	4 894,21	1 717,27	935,59	5 457,97	716,72
Итого, руб.					36 318,31

Таблица 5

Результаты анализа затрат на лекарственную терапию 1 пациента с АД тяжёлого течения в течение 1 года

Лекарственные препараты		Средняя продолжительность терапии, нед.	Средняя частота назначения, %	Медиана стоимость 1 единицы, руб.		Средние затраты на 1 случай применения, руб.
Наружная терапия						
<i>Топические глюкокортикостероидные препараты</i>						
Класс 1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат 0,05 % мазь, крем	2	15	21,51		139,58
	Бетаметазона дипропионат 0,05 % мазь, крем			5,08		
Класс 2 (сильные)	Мометазона фураат 0,1 % мазь	6	56	12,99		1,534,03
Класс 3 (сильные)	Бетаметазона валерат 0,01 % мазь	5	52	12,06		1 486,7
	Флутиказона пропионат 0,005 % мазь			22,29		
	Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь			15,02		
Класс 4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид 0,025 % мазь	5,7	35	7,66		1 059,46
	Мометазона фураат 0,1% крем, лосьон			8,86		
	Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь			15,02		
	Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, мазь жирная, эмульсия			29,14		
Класс 5 (средней силы)	Бетаметазона валерат 0,01% крем	4	30	12,27		679,86
	Гидрокортизона бутират 0,1 % крем, мазь			9,16		
	Флуоцинолона ацетонид 0,025 % крем, линимент, гель			20,23		
	Флутиказона пропионат 0,005 % крем			23,09		
Класс 6 (средней силы)	Алклометазона дипропионат 0,05 % мазь, крем	2	13	16,77		146,73
Класс 7 (слабые)	Гидрокортизон, 0,5; 1; 2,5 % мазь	н/д	10	2,85		16,42
	Преднизолон 0,5 % мазь			1,84		
<i>Ингибиторы кальциневрина для наружного применения</i>						
1.	Пимекролимус	8	48	55,22		7 344,03
2.	Такролимус	8	48	58,44		7 771,96
<i>Активированный пиритион цинка</i>						
1.	Активированный пиритион цинка (аэрозоль 0,2 %, крем 0,2 % и шампунь 1 %)	12	55	27,17		6 275,12
Системная терапия						
<i>Циклоспорин</i>		32	38	0,83		22 765,52
<i>Системные глюкокортикостероидные препараты (постоянный приём)</i>						
1.	Метилпреднизолон	4	27	1,38		50,43
2.	Преднизолон	6	19	0,12		4,17
<i>Антигистаминные препараты</i>						
1.	Клемастин	1	13	16,03	71,65	76,71
2.	Хлоропирамин	н/д	5	0,21	1,2	10,2
3.	Хифенадин	н/д	5	19,05		13,33
4.	Сехифенадин	н/д	0	35,13		0,00
5.	Лоратадин	12	68	11,44		648,7
6.	Цетиризин	2	20	10,42		29,16
7.	Левосетиризин	2,67	45	32,79		275,39
Итого, руб.						50 327,55

Таблица 6

Прямые медицинские затраты на ведение 1 пациента с АД тяжёлого течения при наличии сопутствующих заболеваний в течение 1 года

Заболевание	Частота развития сопутствующего заболевания, %	Средние затраты на 1 случай заболевания, руб.
Бронхиальная астма	30	13 202,89
Хроническая почечная недостаточность	12	7 193,07
Аллергический ринит	39	12 844,37
Ксероз кожи	55	12 397,05
Дискинезия желчевыводящих путей	25	7 874,40
Хронический тонзиллит	10	1 036,84
Энтероколит	2	546,54
Хронический полипозный риносинусит	60	6 221,04
Пиодермия	40	26 468,76
Итого, руб.		87 784,5

Таким образом, общие прямые медицинские затраты в течение 1 года на ведение 1 пациента с АД тяжёлого течения составили 263 230,59 руб. (табл. 7).

Таблица 7

Результат анализа прямых медицинских затрат

Показатель	Затраты, руб.	Доля затрат, %
Затраты на лекарственную терапию	50 327,55	20
Затраты на обострение заболевания	88 799,66	36
Затраты на осложнения заболевания	36 318,31	15
Затраты на сопутствующие заболевания	87 784,95	30
Итого, руб.		263 230,59

Результаты анализа прямых немедицинских затрат представлены в табл. 8. Средний размер выплат по листам ВУТ в течение 1 года на 1 среднего пациента с АД тяжёлого течения составляет 148 623 руб., при этом более 70 % затрат приходится на выплаты, связанные с обострениями заболевания.

Таблица 8

Результаты анализа прямых немедицинских затрат

Показатель	Затраты, руб.
Обострение заболевания	
Выплаты по листам ВУТ в связи со стационарным лечением	41 565,13
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	65 177,91
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ в связи со стационарным лечением	11 466,16
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	8 999,86
<i>Микотическая инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ в связи со стационарным лечением	3 461,48
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	4 445,27
<i>Вирусная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ в связи со стационарным лечением	3 829,90
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	1 843,70
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	1 967,58
<i>Осложнения со стороны глаз</i>	
Выплаты по листам ВУТ в связи со стационарным лечением	3 570,79
Выплаты по листам ВУТ в связи с амбулаторно-поликлиническим лечением	2 295,51
Итого, руб.	148 623,29

Примечание: ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Непрямые затраты оценивали по недополученному ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ гражданами трудоспособного возраста. Результаты расчёта непрямых затрат представлены в табл. 9. Средние непрямые затраты на 1 пациента трудоспособного возраста с АД тяжёлого течения в течение 1 года составили 152 388 руб.

Таблица 9
Результаты анализа не прямых затрат

Показатель	Затраты, руб.
Обострение заболевания	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период стационарного лечения	63 464,88
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	22 095,81
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период стационарного лечения	18 700,88
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	13 625,75
<i>Микотическая инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период стационарного лечения	6 056,96
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	6 783,80
<i>Вирусная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период стационарного лечения	6 159,26
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	2 931,57
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	3 139,93
<i>Осложнения со стороны глаз</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ в период стационарного лечения	5 766,23
Потери ВВП в связи с ВУТ в период амбулаторно-поликлинического лечения	3 663,25
Итого, руб.	152 388,32

Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Значение стоимости (бремени) АД тяжёлого течения для 1 пациента составило таким образом 564 242 руб./больной трудоспособного возраста и 263 230,5 руб./больной нетрудоспособного возраста. Исходя из рассчитанного количества больных АД тяжёлого течения (рис. 1) можно считать, что общее бремя этого заболевания для нашей страны не меньше 13,074 млрд руб./год (12,031 млрд руб. для лиц трудоспособного возраста и 1,043 млрд руб. для лиц не трудоспособного возраста).

Обсуждение

Увеличение числа больных с тяжёлым АД имеет негативные социально-экономические последствия.

В настоящем исследовании была проведена первая оценка экономического бремени АД тяжёлого течения среди взрослых пациентов на территории РФ. Так как исследование проводилось с позиции «государство», то в анализ были включены не только прямые медицинские затраты, но и немедицинские и не прямые затраты, что позволило провести более подробный анализ структуры затрат.

Для оценки реальной клинической практики ведения взрослых пациентов с АД был проведён опрос экспертов, который показал, что до 7,5 % пациентов при обострении тяжёлого АД не обращаются в медицинские учреждения, а из обращающихся только 60 % оформляют листы ВУТ. Это говорит о значительном «скрытом» бремени АД. Проведённый анализ позволил установить, что экономическое бремя только тяжёлой формы АД среди взрослого населения на территории РФ в течение 1 года составляет более 13 млрд руб. (это почти 3 % бюджета здравоохранения РФ в 2019 г.). Вместе с тем, следует отметить, что, по-видимому, это только вершина айсберга, поскольку мы не учитывали личные расходы граждан, которые, конечно же, имеют место быть.

Тем не менее, очевидно, что атопический дерматит наряду с физическими и моральными страданиями пациентов имеет и чётко очерченные экономические последствия как для общества, так и для каждого больного. Внедрение современных лекарственных препаратов с новыми механизмами действия должно позволить уменьшить социально-экономическое бремя АД тяжёлого течения.

Выводы

- Впервые в отечественных условиях выполнен расчёт социально-экономического бремени АД тяжёлого течения у взрослых пациентов.
- Атопический дерматит, будучи широко распространённым заболеванием, несёт значительное социальное и экономическое бремя на всех уровнях — человек, общество, государство.
- Значение стоимости (бремени) АД тяжёлого течения для 1 пациента составило 564 242 руб. на одного больного трудоспособного возраста и 263 230,5 руб. на одного больного нетрудоспособного возраста.
- Результаты анализа «стоимости болезни» показали высокий индекс воздействия бремени АД тяжёлого течения на экономику РФ.
- Применение современных средств лечения АД, например, иммунобиологических лекарственных препаратов, должно позволить уменьшить бремя заболевания, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе и на основе анализа опыта практического применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Карпов О.И. является сотрудником АО «Санофи Россия», остальные авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Крысанов И.С. — разработка концепции исследования, организация опроса экспертов, научное консультирование, написание статьи; Крысанова В.С. — обзор литературы, расчёты, моделирование, написание статьи; Карпов О.И. — разработка концепции исследования; Ермакова В.Ю. — сбор и обработка материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск

Преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Москва

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

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

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Москва

Krysanov Inan

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow

Krysanova Vera

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Krasnogorsk

Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow

PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutic of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow

Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

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

Ermakova Viktoriya

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Moscow

Литература / References

1. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur Journal Dermatology*. 2019;29(3):250-258. DOI:10.1684/ejd.2019.3557.

2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015 г. 40 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh atopicheskim dermatitom. Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Moskva, 2015 g. 40 s. (In Russ).].

3. Ha J, Lee SW, Yon DK. 10-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Jan 29. DOI: 10.3345/cep.2019.01291.

4. Price KN, Kruse JM, Loh TY, et al. Racial and ethnic disparities in global Atopic Dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020 Feb 7. DOI: 10.1111/bjd.18938.

5. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть III. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. 2019. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. i dr. Zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2018 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. CHast' III. M.: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Minzdrava Rossijskoj Federacii, FGBU

- «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya» Minzdrava Rossijskoj Federacii. 2019. (In Russ.) <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>, обращение к ресурсу 12.12.2019.
6. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть IV. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. 2019. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. i dr. Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2018 godu. Statisticheskie materialy. CHast' IV. M.: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Minzdrava Rossijskoj Federacii, FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya» Minzdrava Rossijskoj Federacii. 2019. (In Russ.)] <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>, обращение к ресурсу 12.12.2019.
7. Megna M, Patruno C, Balato A, et al. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(6):443-452. DOI: 10.1007/s00403-017-1739-y.
8. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1645-1651. DOI: 10.1080/03007995.2016.1195733.
9. Sun D, Ong PY. Infectious complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):75-93. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.08.015.
10. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-151. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.020.
11. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Dec;19(6):821-838. DOI: 10.1007/s40257-018-0383-4.
12. Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д. и др. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии // *Лечащий врач.* — 2019. — №5. — 32-37. [Revyakina V.A., Taganov A.V., Kuvshinova E.D., et al. Atopic dermatitis, modern strategy in the therapy. *Lechashchiy vrach.* 2019;(5):32-37. (In Russ).]
13. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3 Suppl 1):S28-S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
14. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р. [Распоряжение Правительста РФ от 12 oktyabrya 2019 g. № 2406-r. (In Russ.)] <http://base.garant.ru/72861778/> обращение к ресурсу 28.10.2019.
15. Клинические рекомендации. [Klinicheskie rekomendacii. (In Russ.)] http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf; http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast2019.pdf, обращение к ресурсу 28.10.2019.
16. КСГ «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» st36.003 и ds36.004 на 2020 год Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования. [KSG «Lechenie s primeneniem genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov i selektivnykh immunodepressantov» st36.003 i ds36.004 na 2020 god Instruksiya po gruppировке sluchaev, v tom chisle pravila ucheta klassifikacionnykh kriteriev, i podhodam k oplate medicinskoj pomoshchi v ambulatornykh usloviyah po podushevomu normativu finansirovaniya. (In Russ.)] <http://ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>, обращение к ресурсу 20.01.2020).
17. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005 — 352с. Farmakoepidemiologiya i farmakoekonomika — praktika priemlemyh reshenij / Red. V.B. Gerasimov, A.L. Hohlov, O.I. Karpov. Moscow: Medicina, 2005. (In Russ).]
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Dupixent® (dupilumab) от 04.04.2019. Nomer LP-005440. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dc14deb-4a0f-4c66-bf91-5217c03b408a&t= (дата обращения 11.11.2019 г.).
19. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. [Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2017 g. №185-od. (In Russ.)] <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennykh-preparatov-2017.pdf> (дата обращения 11.11.2019 г.).
20. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predel'nye razmery optovykh nadbavok i predel'nye razmery roznichnykh nadbavok k cenam na zhiznenno neobhodimye i vazhneshie lekarstvennye preparaty, ustanovlennye v sub'ektakh Rossijskoj Federacii. (In Russ.)] <https://fas.gov.ru/documents/684978> (дата обращения 11.11.2019 г.).
21. Российский фармацевтический портал «Фарминдекс.рф». [Rossijskij farmaceuticheskij portal «Farmindeks.rf». (In Russ.)] <https://www.pharmindex.ru/> (дата обращения 05.11.2019 г.).
22. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при атопическом дерматите. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 770н. [Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri atopicheskom dermatite. Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.11.2012 № 770n. (In Russ).]
23. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ.)] <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 11.11.2019 г.).
24. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 10 dekabrya 2018 goda №1506 «O programme gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov». (In Russ.)] <http://government.ru/docs/35025/>, обращение к ресурсу 01.11.2019.
25. Письмо Минздрава России от 21.12.2018 N 11-7/10/1-511 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 21.12.2018 N 11-7/10/1-511 «O formirovanii i ekonomicheskom obosnovanii territorial'noj programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov». (In Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314484/, обращение к ресурсу 01.11.2019.
26. Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством. Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ. [Ob obyazatel'nom social'nom strahovanii na sluchaj vremennoj netrudospobnosti i v svyazi s materinstvom. Federal'nyj zakon ot 29.12.2006 №255-FZ (In Russ.)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/, обращение к ресурсу 01.11.2019.
27. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2018 гг. [Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po sub'ektam Rossijskoj Federacii za 2000-2018 gg. (In Russ.)] https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries (дата обращения 11.11.2019 г.).

Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии

Гопиенко И. А.¹, Ушкалова Е. А.¹, Зырянов С. К.^{1,2}

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

² — ГБУ г. Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Аннотация. Заболеваемость и смертность от рака растут во всём мире, включая Россию. В последние десятилетия на международный фармацевтический рынок поступило много инновационных онкологических препаратов, однако их высокая цена привела к значительному повышению стоимости лечения и его недоступности для существенной доли пациентов в странах не только с низким, но и с высоким уровнем экономического дохода. Одним из наиболее эффективных способов снижения стоимости фармакотерапии является замена инновационного препарата после истечения срока действия патента воспроизведёнными — генериками и биоаналогами. В статье обсуждается стоимость фармакотерапии онкопатологий оригинальными и воспроизведёнными препаратами, а также факторы, влияющие на экономическую эффективность воспроизведенных средств, используемых в онкологии.

Ключевые слова: стоимость лечения; генерики; биоаналоги; онкология

Для цитирования:

Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.15-22. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22

Generics and biosimilars in oncology

Gopienko IA¹, Ushkalova EA¹, Zyryanov SK^{1,2}

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute Russian Federation, Moscow

² — State Budgetary Institution of the City of Moscow City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department Russian Federation, Moscow

Abstract. Cancer-related morbidity and mortality have been increasing worldwide including in Russia. In recent decades, many innovative antineoplastic pharma products have been launched in the international pharmaceutical market; however, their high price has resulted in significant increase in the cost of treatment and in its inaccessibility for a considerable percentage of patients not only in the countries experiencing low economic growth, but also in those with a high level of economic development. One of the most effective ways of reducing the cost of pharmacotherapy is replacement of innovation medications after the expiration of the patent with their generics and biosimilars. In this article the authors discuss the cost of oncopathology pharmacotherapy with original drugs and their generics and also the factors that affect cost-effectiveness of generics and biosimilars in oncology.

Keywords: cost of treatment; generics; biosimilars; oncology

For citations:

Gopienko IA, Ushkalova EA, Zyryanov SK. Generics and biosimilars in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:15-22. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22

Введение

Ежегодно рак обуславливает около 15 % смертей в мире и приводит к летальным исходам чаще, чем малярия, туберкулёз и ВИЧ/СПИД вместе взятые [1]. Согласно данным ВОЗ, в 2018 г. он являлся причиной 9,6 млн смертей, 70 % из которых пришлось на страны с низким и средним уровнем экономического дохода [2], где смертность составляет 75 % по сравнению с 46 % — в странах с высоким доходом [3, 4].

В структуре глобальной смертности населения онкологические заболевания занимают второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии, однако в странах с высоким уровнем экономического дохода наблюдается тенденция к их перемещению на первое место [5]. Согласно 50 различным реги-

стам частота рака в мире колеблется от менее чем 100 на 100 000 жителей до 400 на 100 000 мужчин и 300 на 100 000 женщин [6].

В РФ в 2018 г. выявлено 624 709 новых случаев злокачественных новообразований, на учёте в территориальных онкологических учреждениях состояли 3 762 218 пациентов, совокупный показатель распространённости злокачественных новообразований составил 2 562,3 на 100 000 населения, абсолютное число умерших — 293 704 [7]. Так же, как и в большинстве других стран, в структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (16,1 %) [7].

Наиболее широко распространёнными видами рака в мире являются рак трахеи, бронхов и лёгкого, колоректальный рак, рак предстательной и молоч-

ной желез, лидирующей причиной онкологической смертности — рак лёгкого (табл. 1). Вместе взятые рак лёгкого, молочной железы и колоректальный рак обуславливают треть бремени онкологических заболеваний в мире [8].

Таблица 1

Виды рака, занимающие лидирующие позиции (топ 5) в структуре заболеваемости и смертности населения в мире [адаптировано по 9].

Вид рака	Заболеваемость (число случаев)	Смертность (число случаев)
Рак лёгкого	2,09 млн	1,76 млн
Рак молочной железы	2,09 млн	862 000
Колоректальный рак	1,80 млн	627 000
Рак предстательной железы	1,28 млн	-
Рак кожи (немеланомный)	1,04 млн	-
Рак желудка	1,03 млн	783 000
Рак печени	-	782 000

В РФ в 2018 г. самыми распространёнными видами рака были рак кожи (12,6 %, с меланомой — 14,4 %), молочной железы (11,4 %), трахеи, бронхов и лёгкого (9,9 %), ободочной кишки (6,9 %), предстательной железы (6,8 %), желудка (5,9 %), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (5,0 %) [7]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в РФ лидирует рак трахеи, бронхов и лёгкого, на который приходится 17,3 % смертей от онкологических заболеваний, далее следуют рак желудка (9,5 %), ободочной кишки (8,0 %), молочной железы (7,5 %), поджелудочной железы (6,3 %) и прямой кишки (5,5 %) [7].

Две трети летальных исходов от онкологических заболеваний приходится на страны с низким и средним уровнем экономического дохода, включая РФ, и при отсутствии адекватных мер по реструктурированию систем здравоохранения эта тенденция будет усугубляться [10]. В частности, в России показатель смертности от рака практически не меняется на протяжении 10 лет, хотя смертность от отдельных видов злокачественных новообразований снижается за счёт внедрения современных методов лечения и диагностики, позволяющих выявить патологию на ранних сроках [11].

Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний продолжают расти, что объясняется постарением населения, существенным увеличением в его структуре доли лиц старше 60 лет, а также широкой распространённостью факторов риска, таких как курение, ожирение и нарушение режимов питания [6]. Например, в РФ 71,3 % случаев заболевания у мужчин и 65,8 % случаев у женщин диагностируются в возрасте старше 60 лет, а максимальная доля забо-

леваний (18,1 %) приходится на возрастную группу 65-69 года: у мужчин — 20,5 %, у женщин — 16,0 % [7]. По прогнозам, заболеваемость раком в мире к 2030 г. составит 30 % [4] и к 2040 г. может достичь 27,5 млн случаев в год, а смертность — 16,3 млн [12].

Экономические затраты, связанные с лечением онкологических заболеваний

Онкологические заболевания сопряжены с высокими экономическими затратами системы здравоохранения и общества в целом. В 2013 г. рак стал причиной потери 196,3 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (англ. *disability-adjusted life years, DALYs*), в мире [10]. Основной причиной DALYs (24,9 млн) у мужчин был рак трахеи, бронхов и лёгких, у женщин — рак молочной железы (13,1 млн). Глобальные экономические затраты на лечение и профилактику рака составили в 2014 г. 1,16 трлн долларов США [10].

В России ежегодные потери производительности труда, обусловленные преждевременной смертностью от рака, в период 2011-2015 гг. оценивались в 8,1 млрд долларов или 0,24 % ВВП [13]. У мужчин максимальные экономические затраты были связаны с раком лёгких (1,2 млрд долл. или 24 % общей суммы затрат), у женщин — с раком молочной железы (0,6 млрд долл. или 20 % общей суммы затрат) [13].

В последние годы был достигнут существенный прогресс в профилактике и лечении некоторых форм рака, например, рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, лёгкого, яичников и колоректального рака [14], однако внедрение новых методов профилактики и терапии, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического дохода, ограничивает их высокая стоимость, в том числе высокая цена противоопухолевых препаратов [3].

Цены новых препаратов для лечения рака в Европе в настоящее время составляют от 6 000 до 9 000 евро на пациента в месяц и продолжают расти [15]. В сочетании с ростом распространённости рака это привело к увеличению затрат на противоопухолевые препараты в Европе в период с 2005 до 2014 гг. более чем в 2 раза (с 8 до 19,1 млрд евро) [15]. В США, где цены лекарственных средств значительно выше, чем в Европе [16], средняя стоимость добавленного года жизни (англ. *life-year gained, LYG*) у онкологических больных возросла в период между 1995 и 2015 гг. с 50 000 до 200 000 долларов [17]. В структуре глобального фармацевтического рынка сегмент онкопрепаратов в стоимостном выражении занимает лидирующую позицию и растёт самыми быстрыми темпами. В 2018 г. 7 первых мест по продажам в мире заняли адалимумаб, леналидомид, пембролизумаб, трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб и ниволумаб [18].

Объём мировых расходов на лечение онкопатологии, включая сопроводительную терапию, в 2013 г.

составил 96 млрд долл., в 2017 г. — 133 млрд долл., к 2022 г. прогнозируется их увеличение до 180—200 млрд долл. [19], а к 2024 г. — до 233 млрд долл. [20]. Основная доля расходов на препараты для лечения онкологических заболеваний приходится на США, 5 стран Европейского Союза (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), а также Японию, доля которых в общем объёме мировых расходов составляла в 2017 г. 74 % [19]. В РФ, по данным аналитической компании IMS Health, объём рынка препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, составил в 2018 г. 83,4 млрд рублей, увеличившись по сравнению с предыдущим годом на 4,3 % [21].

Доступность инновационных препаратов для пациентов с онкопатологией широко варьирует в разных странах. Например, в США, Германии и Великобритании по состоянию на начало 2018 г. были доступны более 40 из 55 новых лекарственных средств, выведенных на мировой фармацевтический рынок в 2012—2016 гг., в то время как в большинстве развивающихся стран показатель доступности этих препаратов составлял менее 20 % [19]. Во многих странах, включая РФ, низкая доступность инновационных препаратов связана с ограниченным бюджетом, выделяемым на современные методы лечения онкопатологии [19]. Однако и в странах с высоким экономическим доходом страховые компании не в состоянии компенсировать затраты на фармакотерапию рака, в связи с чем значительные суммы приходится оплачивать самим пациентам, что обуславливает экономическую недоступность лечения для значительной части онкобольных [22, 23].

Обеспечение экономической доступности противоопухолевых препаратов является в настоящее время одной из основных задач международных организаций в области онкологии [24]. К числу основных мер, направленных на решение этой задачи, относится более широкое внедрение в медицинскую практику воспроизведённых препаратов — генериков и биоаналогов.

Роль воспроизведённых препаратов в онкологии

Средняя цена генериков онкологических препаратов составляет в Европе 20-30 % цены оригинального препарата (табл. 2), биоаналогов — 65-90 %, однако колеблется в широких пределах, что определяется политикой ценообразования в разных странах [15, 25].

Биоаналоги с начала этого века являются самым быстро развивающимся сегментом фармацевтического рынка. Первыми биоаналогами для применения в онкологии стали препараты для коррекции побочных эффектов химиотерапии — аналоги эпоэтина альфа и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, за которыми последовали биоа-

налоги моноклональных антител (табл. 3). К 2024 г. в связи с окончанием действия патентов на многие оригинальные препараты ожидается увеличение мирового рынка биоаналогов в онкологии до 6 268 млн долл. (по сравнению с 408 млн в 2018 г.) [26].

В РФ зарегистрированы несколько отечественных биоаналогов, разработанных компанией BIOCAD — Авегра (бевацизумаб), Гертикад (трастузумаб), Ацеллбия (ритуксимаб), Дарбэстим (дарбэпоэтин альфа), Лейкостим (филграстим). Зарегистрированные цены отечественных биоаналогов примерно на 30 % ниже инновационных препаратов [27]. В целом доля отечественных онкологических лекарственных средств, достигла в 2017 г. на российском рынке 75—80 %, преимущественно за счёт воспроизведённых препаратов [28].

В целом опыт экономически развитых стран свидетельствует, что замена инновационных препаратов воспроизведёнными позволяет экономить значительные финансовые средства и предоставлять адекватное лечение большему числу пациентов. Например, в США переключение пациентов на воспроизведённые препараты позволило в течение 5 лет сэкономить 5 млрд долл. [30]. Внедрение в медицинскую практику биоаналогов позволит сэкономить в Европе к 2020 г. 50—100 млрд долл. [31], а в США в период между 2017 и 2026 гг. — 24—150 млрд долл. [32]. Более широкое применение воспроизведённых препаратов в онкологии поддерживается Американским (англ. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO), и Европейским (англ. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) обществами онкологии [33, 34]. По прогнозам в 2020 г. воспроизведённые препараты составят 88 % мирового фармацевтического рынка онкологических средств [35].

Однако более низкая цена воспроизведённого препарата обеспечивает снижение стоимости лечения только при аналогичной эффективности и безопасности с соответствующими оригинальными препаратами в реальной медицинской практике, где популяция пациентов значительно отличается от тщательно отобранных участников предрегистрационных исследований (более старший возраст, наличие коморбидности, приём сопутствующих ЛС и т. д.). Основным методом мониторинга безопасности и эффективности ЛС на протяжении всего их жизненного цикла, включая воспроизведённые препараты, в настоящее время является фармаконадзор [36—39]. Только за последние 6 лет на основании данных фармаконадзора в Евросоюзе было разработано 453 рекомендации по оптимизации применения ЛС, половина из которых были внесены в инструкции по медицинскому применению препаратов [36].

Анализ применения генериков онкологических препаратов в странах с жёсткими регуляторными требованиями (США, Канада, ЕС) в целом не выявили серьёзных проблем с их эффективностью и безо-

Таблица 2

Снижение цены некоторых генериков онкологических препаратов по сравнению с оригинальными в европейских странах по состоянию на 2017 г. [адаптировано по 15]

Страна	Капецитабин 500 мг	Флутамид 250 мг	Темозоломид 20 мг	Темозоломид 250 мг
Австрия	-81,3 %		-38,7 %	-39,8 %
Болгария	-85,3 %		-65,0 %	
Великобритания	-7,3 %		-25,2 %	-22,2 %
Греция	-66,7 %	-4,2 %	-37,5 %	-69,5 %
Испания	-67,0 %		-15,3 %	
Италия	-60,0 %	-19,6 %	-53,0 %	-53,0 %
Латвия	-80,2 %			
Литва	-77,2 %			
Нидерланды	-66,0 %	0,0 %	-70,5 %	-79,6 %
Норвегия	-45,0 %		-14,7 %	-16,1 %
Польша	-93,1 %		-80,7 %	-78,7 %
Словакия	-81,2 %	-26,2 %	-52,3 %	-30,5 %
Франция	-52,8 %	-3,2 %	0,0 %	0,0 %
Швеция	-80,3 %	-12,4 %	-73,6 %	-69,5 %
Эстония	-85,1 %		-59,4 %	-59,9 %

Таблица 3

Биоаналоги, зарегистрированные в ЕС и США для применения в онкологии [адаптировано по 29]

Биоаналог	Активное вещество	Регион	Держатель регистрационного удостоверения/производитель
<i>Моноклональные антитела</i>			
Truxima	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Rituzena	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Blitzima	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Ritemvia	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Rixathon	Ритуксимаб	ЕС	Sandoz
Riximyo	Ритуксимаб	ЕС	Sandoz
KANJINTI	Трастузумаб	ЕС	Amgen
Herzum	Трастузумаб	ЕС	Celltrion
Herzuma	Трастузумаб-pkrb*	США	Celltrion and Teva
Ontruzant	Трастузумаб	ЕС	Samsung Bioepis
Ontruzant	Трастузумаб-dttb*	США	Samsung Bioepis
Ogivri	Трастузумаб	ЕС	Mylan
Ogivri	Трастузумаб	США	Mylan
Trazimera	Трастузумаб	ЕС	Pfizer
MVASI	Бевацизумаб	США	Amgen
MVASI	Бевацизумаб-awwb*	США	Amgen
Zirabev	Бевацизумаб-awwb*	ЕС	Pfizer
<i>Стимуляторы эритропоэза</i>			
Binocrit	Эпоэтин альфа	ЕС	Sandoz
Epoetin alfa Hexal	Эпоэтин альфа	ЕС	Hexal/Sandoz
Retacrit	Эпоэтин зета	ЕС	Hospira
Retacrit	Эпоэтин зета	США	Hospira

Таблица 3 (продолжение)

Биоаналоги, зарегистрированные в ЕС и США для применения в онкологии [адаптировано по 29]

Биоаналог	Активное вещество	Регион	Держатель регистрационного удостоверения/производитель
Silapo	Эпоэтин зета	ЕС	STADA Arzneimittel
Abseamed	Эпоэтин альфа	ЕС	Medice Arzneimittel Pütter
Binocrit	Эпоэтин альфа	ЕС	Sandoz
Epoetin alfa Hexal	Эпоэтин альфа	ЕС	Hexal/Sandoz
Retacrit	Эпоэтин зета	ЕС	Hospira
Retacrit	Эпоэтин зета	США	Hospira
Silapo	Эпоэтин зета	ЕС	STADA Arzneimittel
Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы			
FulPhila	Пэгфилграстим-jmdb*	США	Mylan
FulPhila	Пэгфилграстим-mdb*	ЕС	Mylan
Udenyca	Пэгфилграстим-cbqv*	ЕС	ERA Consulting/Coherus Biosciences
Udenyca	Пэгфилграстим-cbqv*	США	Coherus Biosciences
Pelgraz	Пэгфилграстим	ЕС	Accord Healthcare
Ziextenzo	Пэгфилграстим	ЕС	Sandoz
Pelmeg	Пэгфилграстим	ЕС	Cinfa Biotech S.L.
Accofil	Филграстим	ЕС	Accord Healthcare
Biograstim	Филграстим	ЕС	AbZ-Pharma/Merckle Biotec
Filgrastim Hexal	Филграстим	ЕС	Hexal/Sandoz
Filgrastim ratiopharm	Филграстим	ЕС	Ratiopharm/Merckle Biotec
Grastofil	Филграстим	ЕС	Apotex
Nivestim	Филграстим	ЕС	Pfizer/Hospira
Nivestym	Филграстим-aafi*	США	Pfizer/Hospira
Ratiograstim	Филграстим	ЕС	Ratiopharm
Tevagrastim	Филграстим	ЕС	Teva
Zarzio	Филграстим	ЕС	Sandoz
Zarxio	Филграстим	США	Sandoz

Примечание: * — для минимизации ошибок при замене биологических препаратов и облегчения идентификации и дифференциации референтного препарата и биоаналогов в процессе фармаконадзора в США используют добавление к МНН референтного препарата 4-знакового кода из согласных букв.

пасностью [35]. Десятилетний опыт применения биоаналогов в Европе, преимущественно в ревматологии и гастроэнтерологии, также предполагает их достаточно высокую безопасность [39]. При этом данные о безопасности биоаналогов именно у онкологических больных крайне ограничены, что связано с особенностями их регистрации (возможность экстраполяции показаний с референтного препарата), так и их преимущественным применением в комбинации с химиотерапевтическими средствами, что осложняет проведение клинических исследований [40]. В связи с этим все регуляторные органы требуют предоставления производителем плана управления рисками при подаче заявки на регистрацию биоаналога и проведения обязательного пострегистрационного мониторинга в рамках фармаконадзора [25].

Проблема эффективности и безопасности воспроизведённых онкологических препаратов гораздо более остро стоит в странах с менее строгими требованиями регуляторных органов. Так, анализ 31 генерического препарата доцетаксела, находящегося на рынке 14 стран Азии, Африки, Ближнего Востока и Латинской Америки, показал значительные различия в качестве оригинального препарата Таксотер и его аналогов [41]. Только 10 воспроизведённых препаратов содержали необходимое количество действующего вещества, в 21 воспроизведённом препарате содержание доцетаксела составило менее 90 %, а в 11 менее 80 % от такового в оригинальном препарате. В целом критериям качества вследствие меньшего количества действующего вещества и большого количества примесей не соответствовали 90 % вос-

произведённых препаратов, что чревато проблемами с их эффективностью и безопасностью.

В последнее время появились данные о проблемах с эффективностью и безопасностью воспроизведённых онкологических препаратов в России. В частности, в Министерство Здравоохранения Российской Федерации поступила жалоба на качество российских генериков для противоопухолевой и сопроводительной терапии онкологических заболеваний в педиатрии из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [42]. Причиной жалобы явились низкая активность и серьёзные побочные эффекты этих препаратов. Центр детской онкологии и гематологии при ОДКБ в Екатеринбурге за последние два года отправил в Росздравнадзор 19 извещений о серьёзных побочных эффектах генериков противоопухолевых препаратов и препаратов сопроводительной терапии, 10 из которых касались препаратов отечественных производителей и 9 — зарубежных [43].

FDA в 2014 г. направило зарубежным производителям воспроизведённых препаратов 18 предупредительных писем, в том числе по 6 писем китайским и индийским производителям [44]. В частности, в Индии на предприятиях, не соответствующих требованиям GMP, выпускаются дешёвые небрендовые генерики. В самой Индии замена брендированного (имеющего торговое наименование) генерика на небрендированный запрещена, однако небрендированные препараты поступают на рынки других, прежде всего, развивающихся стран [35].

С целью контроля качества генериков Конгресс США законодательно ввёл дополнительные сборы с производителей воспроизведённых препаратов, необходимые для покрытия расходов на инспекции производственных предприятий за рубежом [35]. В 2015 г. FDA провело 111 инспекций фармацевтических предприятий только в Индии [35]. При выявлении нарушений предприятия закрывались до их устранения, а на производителей накладывали большие штрафы за продажу препаратов ненадлежащего качества на территории США [35]. В свою очередь, дополнительные сборы с производителей способствуют повышению цен воспроизведённых препаратов, что может привести к утрате их экономических преимуществ перед оригинаторами [45]. Например,

стоимость лечения оригинальным препаратом иматиниба составляет в США 145 750 долларов в год по сравнению с 142 000 долларов — воспроизведённым препаратом [35]. Фармакоэкономический анализ, проведённый в Канаде, также показал, что, несмотря на то, что замена четырёх оригинальных противоопухолевых препаратов воспроизведёнными (винорелбина на ранней стадии рака лёгких, эрлотиниба при метастатическом раке лёгких, цетуксимаба при метастатическом раке толстой кишки и цисплатина при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме) позволяет достичь значимой экономии, цены воспроизведённых препаратов недостаточно низки для финансируемой государством системы здравоохранения [45]. Все это свидетельствует о необходимости не только обеспечения качества воспроизведённых онкологических препаратов, но и снижения цен на них путём реформы ценообразования [35] или ведения переговоров с производителями [19]. Основанием для переговоров с производителями по поводу снижения цен во многих странах являются результаты фармакоэкономического анализа (затраты-полезность и затраты-эффективность) воспроизведённых препаратов [19, 46].

Заключение

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные поддерживают применение воспроизведённых препаратов у онкологических пациентов с целью снижения стоимости лечения, однако экономическая эффективность этих препаратов определяется не только качеством, обеспечивающим сопоставимую эффективность и безопасность с соответствующими инновационными средствами, но и адекватной ценой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гопиенко Ирина Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-3089-1804

SPIN-код: 8192-4441

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

Gopienko Irina

Corresponding author

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-3089-1804

SPIN code: 8192-4441

Postgraduate at the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Ушкалова Елена Андреевна

ORCID ID: 0000-0003-4165-1726

SPIN-код: 7722-5802

д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), 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 «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва; Государственное бюджетное учреждение города Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы

Ushkalova Elena

ORCID ID: 0000-0003-4165-1726

SPIN code: 7722-5802

MD, PhD, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; State Budgetary Institution of the City of Moscow City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. Renner L, Nkansah FA, Doodoo AN. The role of generic medicines and biosimilars in oncology in low-income countries. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24 Suppl 5:v29-32. DOI: 10.1093/annonc/mdt326/
2. Who.int [internet]. World Health Organization. Cancer [updated 12 September 2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet*. 2010;376:1186-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61152-X.
4. Jaffray DA, Gospodarowicz M. Bringing global access to radiation therapy: time for a change in approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(3):446-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.019
5. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 3. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
7. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. 250 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. — Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.)
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
9. Rakfond.ru [internet]. Cancer statistics: incidence and mortality [updated 19.10.2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.rakfond.org/en/2018/10/19/cancer-statistics-incidence-and-mortality>.
10. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505-27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735
11. Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychkovsky BL, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol*. 2014;15(5):489-538. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4
12. Cancer.org [internet]. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures (4rd Edition). American Cancer Society [updated 2018; cited 20-Jan-2020]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
13. Barchuk A, Beshpalov A, Huhtala H, et al. Productivity losses associated with premature mortality due to cancer in Russia: A population-wide study covering 2001-2030. *Scand J Public Health*. 2019;47(5):482-491. DOI: 10.1177/1403494819845565
14. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493-1505. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30456-5
15. Godman B, Hill A, Simoens S, et al. Pricing of oral generic cancer medicines in 25 European countries; findings and implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2019;8(2):49-70. DOI: 10.5639/gabij.2019.0802.007
16. Savage P, Mahmoud S, Patel Y, Kantarjian H. Cancer Drugs: An International Comparison of Postlicensing Price Inflation. *J Oncol Pract*. 2017;13(6):e538-e542. DOI: 10.1200/JOP.2016.014431
17. Prasad V, Mailankody S. How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses. *Blood*. 2015;126:1860-1. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657478
18. Medscape.com [internet]. Cancer Drugs Dominate Top 10 Best-Selling Drugs in 2018; Medscape [updated Mar 19, 2019; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/910600>.
19. Iqvia.com [internet]. IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2018: Innovation, Expansion and Disruption. [updated 2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
20. Evaluate.com [internet]. EvaluatePharma World Preview 2017, Outlook to 2022. 10th Edition [updated June 2017; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024>.
21. Biocad.ru [интернет]. Эксперты ожидают роста рынка онкологических препаратов в России в 2019 году минимум на 4% [доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке https://biocad.ru/post/eksperty_ozhidayut_rosta_rynka_onkologicheskikh_preparatov_v_rossii_v_2019_godu_minimum_na_4_.
22. Spencer JC, Samuel CA, Rosenstein DL, et al. Oncology navigators' perceptions of cancer-related financial burden and financial assistance resources. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1315-1321. DOI: 10.1007/s00520-017-3958-3
23. Bhoo-Pathy N, Ng CW, Lim GC, et al. Financial Toxicity After Cancer in a Setting With Universal Health Coverage: A Call for Urgent Action. *J Oncol Pract*. 2019;15(6):e537-e546. DOI: 10.1200/JOP.18.00619
24. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):187-192. DOI: 10.1200/JOP.2017.027359
25. Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 1:S3-14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.001
26. Researchandmarkets.com [internet]. IMARC Group. Oncology Biosimilars Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2019-2024 [updated October 2019; cited 2020 Jan 20]. Available from: https://www.researchandmarkets.com/reports/4856249/oncology-biosimilars-market-global-industry?utm_source=dynamic&utm_medium=CI&utm_code=qd93bc&utm_campaign=1330186+-+Global+Oncology+Biosimilars+Market+Insights+and+Outlook+to+2024+by+Drug

+Type%2c+Cancer+Type%2c+Distribution+Channel+%26+Region&utm_ехес=joca220cid.

27. Versia.ru [интернет]. Что стоят новые противораковые биоаналоги компании Biocad? [Chto stoyat novye protivorakovye bioanalogi kompanii Biocad? (In Russ).] [опубликовано 31.05.2016; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://versia.ru/chto-stoyat-novye-protivorakovye-bioanalogi-kompanii-biocad>.

28. Vademec.ru [интернет]. Доля отечественных онкопрепаратов на российском рынке достигла 80%. [Dolya otechestvennykh onkopreparatov na rossiiskom rynke dostigla 80% (In Russ).] [опубликовано 15.06.2017; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://vademec.ru/news/2017/06/14/davydov-dolya-otechestvennykh-protivorakovykh-lekarstv-na-rossiyskom-rynke-dostigla-80/>.

29. Thill M, Thatcher N, Hanes V, Lyman GH. Biosimilars: what the oncologist should know. *Future Oncol*. 2019;15(10):1147-1165. DOI: 10.2217/fo-2018-0728

30. Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020 [updated June 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-Global-Oncology-Report-05.31.16.pdf>.

31. Iqvia.com [internet]. IMS Institute for Health Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics [updated 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>.

32. Asco.org [internet]. ASCO. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. Published online July 19, 2017. [updated June 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/2017-ASCO-Position-Statement-Affordability-Cancer-Drugs.pdf?et_cid=39454952&et_rid=1760459169&linkid=position+statement.

33. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017;1(6):e000142. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000142

34. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential. *Rand Health Q*. 2018 30;7(4):3.

35. Yang YT, Nagai S, Chen BK, et al. Generic oncology drugs: are they all safe? *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e493-e501. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30384-9

36. Potts J, Genov G, Segec A, et al. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Oct 17. DOI: 10.1002/cpt.1678

37. Ingrasciotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, et al. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Saf*. 2018;41(11):1013-1022. DOI: 10.1007/s40264-018-0684-9

38. Sagi S, Cohen HP, Woollett GR. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(12):1249-1254. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.12.1249

39. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, et al. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):832-841. DOI: 10.1007/s11096-018-0706-9

40. Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e502-e509. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30374-6

41. Vial J, Cohen M, Sassi P, Thi?baut D. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):2019-33. DOI: 10.1185/03007990802207874

42. Medvestnik.ru [интернет]. Врачи онкоцентра Блохина сообщили министру о токсичности детских дженериков [опубликовано 20.12.2019; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://medvestnik.ru/content/news/Vrachi-onkocentra-Blohina-soobshili-ministru-o-toksichnosti-detskih-djenerikov.html>.

43. Medvestnik.ru [интернет]. Онкологи Екатеринбурга сообщили в Росздравнадзор о побочных эффектах 19 детских дженериков противоопухолевых препаратов и лекарств сопроводительной терапии [опубликовано 24.12.2019; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://medvestnik.ru/content/news/Onkologi-Ekaterinburga-soobshili-v-Roszdraznador-o-pobochnyh-effektah-19-detskih-djenerikov.html>.

44. Fda.gov [internet]. Food and Drug Administration. Warning letters and notice of violation letters to pharmaceutical companies. [updated 2019 May 10; cited 2020 January 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/warning-letters-and-notice-violation-letters-pharmaceutical-companies>.

45. Cheung WY, Kornelsen EA, Mittmann N, et al. The economic impact of the transition from branded to generic oncology drugs. *Curr Oncol*. 2019;26(2):89-93. DOI: 10.3747/co.26.4395

46. Greenberg D, Earle C, Fang CH, et al. When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost—Utility Analyses in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):82-8. DOI: 10.1093/jnci/djp472

Клинико-экономическая эффективность применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации

Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.^{2,3}

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

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

³ — Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Аннотация. *Цель.* Оценить фармакоэкономическую эффективность применения дапаглифлозина для интенсификации гипогликемической терапии — в сравнении с добавлением к терапии препарата группы ингибиторов дипептидил пептидазы 4 типа (иДПП-4) или базального инсулина. *Материалы и методы.* Анализ влияния на бюджет проводился ретроспективно с использованием опубликованных данных клинических исследований. Оценку проводили согласно 2 сценариям интенсификации терапии пациентов с сахарного диабета 2-го типа (СД2): при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4 (сценарий № 1) или при помощи дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами (сценарий № 2). При этом в первом сценарии учитывались как прямые, так и непрямые затраты, во втором — только прямые затраты. *Результаты.* Анализ влияния на бюджет показал, что при использовании дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 возможно достичь снижения общих затрат уже на 2-м году терапии, при этом за 5 лет экономия составит 19,4-24,2 % или 21 985-29 123 руб. на 1 пациента. У пациентов, ранее не получавших инсулины, при одинаковой эффективности в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина применение дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами позволяет снизить затраты на лекарственную терапию на 9,3 % или на 3 566 руб. в год. При использовании в качестве критерия эффективности комбинированной «суррогатной» конечной точки снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела, интенсификация терапии с применением дапаглифлозина является доминантной схемой: большее количество пациентов достигает конечной точки на дапаглифлозине по сравнению с базальным инсулином (57 и 37 % соответственно), при этом прямые затраты, ассоциированные с применением дапаглифлозина, меньше на 9,3 % или 1 763 руб. за 180 дней. *Заключение.* Применение дапаглифлозина для интенсификации терапии у пациентов с СД2 является экономически обоснованным. С точки зрения фармакоэкономики схемы терапии, включающие дапаглифлозин, доминируют над схемами терапии сравнения. Дапаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения, формулярные перечни медицинских организаций.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; дапаглифлозин; анализ влияния на бюджет; интенсификация гипогликемической терапии; сахарный диабет

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая эффективность применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.23-32. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-23-32

Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions

Zyryanov SK¹, Dyakov IN^{2,3}

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

² — Federal State Budget Scientific Institution I.I. Mechnikov's Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow

³ — Autonomous non-profit organization "Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics", Moscow

Abstract. *Purpose.* To evaluate pharmacoeconomic efficiency of dapagliflozin application for intensification of hypoglycemic therapy — in comparison with addition to therapy of group of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4) or basal insulin. *Materials and methods.* Budget impact analysis was done retrospectively using published clinical research data. The evaluation

was carried out according to 2 scenarios of intensification of therapy of patients with diabetes mellitus: using dapagliflozine in comparison with iDP-4 (scenario No. 1) or using dapagliflozine in comparison with basal insulins (scenario No. 2). In the first scenario, both direct and indirect costs were taken into account, and in the second scenario, only direct costs were taken into account. *Results.* The analysis of influence on the budget showed that when using a dapagliflozin in comparison with medicines of class IDPP-4 it is possible to reach decrease in the total costs on the 2nd year of therapy, at the same time in 5 years economy will make 19.4-24.2 % or 21,985-29,123 rub per 1 patient. In patients who have not previously received insulin, with the same effectiveness in reducing the level of glycated hemoglobin, the use of dapagliflozin in comparison with basal insulin reduces the cost of drug therapy by 9.3 % or by 3,566 rubles per year. If combined «surrogate» endpoint is used as an efficiency criterion, reduction of glycated hemoglobin level and body weight, intensification of therapy using dapagliflozin is dominant scheme: More patients reach the end point on dapagliflozine compared to basal insulin (57 and 37 % respectively), with direct costs associated with using dapagliflozine less by 9.3 % or 1,763 rubles in 180 days. *Conclusion.* The use of dapagliflozin to intensify therapy in patients with diabetes mellitus is economically viable. From the point of view of pharmacoeconomics, therapy schemes involving dapagliflozin dominate comparison therapy schemes. Dapagliflozin can be recommended for inclusion in medical care standards, drug programs, and formula lists of medical organizations.

Keywords: clinical and economic analysis; dapagliflozin; budget impact analysis; intensification of hypoglycemic therapy; diabetes mellitus

For citations:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:23—32. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-23-32

Введение

Прогрессирующее снижение продукции инсулина, а также нарастание инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) обуславливает необходимость интенсификации гипогликемической терапии [1]. В соответствии с российскими рекомендациями по терапии СД2 [1], на первом этапе обычно назначаются пероральные препараты в режиме монотерапии, при неудовлетворительном контроле следующим этапом является комбинированная терапия — двойная или тройная; при этом многим пациентам в дальнейшем требуется назначение инсулинов для достижения рекомендуемых уровней гликемического контроля [2], что на первом этапе заключается в назначении инсулина длительного действия. В соответствии с данными российского регистра СД около половины пациентов СД2, получающих инсулиновую терапию, продолжают принимать пероральные гипогликемические препараты [2] преимущественно препараты сульфонилмочевины и метформин [2].

На настоящий момент в российских [1] и зарубежных [3] руководствах стратегия выбора сахароснижающих препаратов (ССП), в том числе при интенсификации инсулинотерапии, базируется на принципах персонализации выбора. Согласно этим алгоритмам, препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра типа 2 (иНГЛТ-2) являются приоритетными при многих сопутствующих заболеваниях, в том числе у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, с высоким риском гипогликемий, с хронической болезнью почек (ХБП), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1].

Кроме того, в настоящий момент у лиц, получающих в составе комбинированной терапии инсулин,

возможно продолжение интенсификации лечения посредством присоединения других сахароснижающих препаратов, в том числе и препаратов группы иНГЛТ-2, в частности, дапаглифлозина (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации).

При выборе различных комбинаций необходимо также учитывать рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов [1, 4].

Последние исследования [5—7] препаратов группы иНГЛТ-2 по оценке сердечно-сосудистых исходов, проведённые в том числе и с использованием дапаглифлозина (DECLARE-TIMI-58 [7]), показали снижение количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД2.

В проведённых метаанализах по результатам этих исследований [8, 9] было показано, что иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо снижают риск серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (86,9 против 99,6 случаев на 1 000 пациентов-лет, отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,83-0,96), а также и комбинированную конечную точку, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (48,2 против 65,6 случаев на 1 000 пациентов-лет, ОР 0,77; 95 % ДИ 0,71-0,84).

Более того, недавно опубликованное исследование DAPA-HF [10] показало, что применение дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF) показало снижение относительного риска ухудшения течения сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти, а также смертности от всех причин у пациентов как с СД2, так и без него.

Таким образом, первый зарегистрированный в России препарат группы иНГЛТ-2 — дапаглифлозин —

имеет доказательную базу, включающую данные о его эффективности в качестве монотерапии, двойной и тройной терапии [11], с доказанными сердечно-сосудистыми эффектами [7, 10]. Кроме возможности применения его в составе различных комбинаций с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) дапаглифлозин был исследован и в режиме комбинированного применения с инсулинами [12, 13].

В этой связи представляется интересным оценить фармакоэкономическую эффективность применения дапаглифлозина в различных этапах интенсификации терапии СД2, которые являются наиболее ресурсоёмкими с точки зрения затрат и распространённости использования в РФ:

- в сравнении с добавлением к терапии препаратов группы иДПП-4;
- в сравнении с добавлением к терапии базального инсулина.

Материалы и методы

Сценарий 1: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4

Для оценки экономического эффекта в сценарии сравнения дапаглифлозина с препаратами класса иДПП-4 учитывали следующие виды затрат:

- прямые лекарственные затраты на сравниваемые препараты;
- прямые затраты на лечение нежелательных явлений;
- не прямые затраты на оплату временной нетрудоспособности;
- объём недополученного ВВП за период нетрудоспособности;
- объём недополученного ВВП в результате смерти пациентов.

Стоимость лекарственной терапии рассчитана на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень ЖНВЛП (табл. 3). Согласно данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом средняя продолжительность терапии с применением препаратов класса иНГЛТ-2 составляет 1 год, иДПП-4 — 1,6 года, при этом в анализе учитывалась стоимость только 1 года лекарственной терапии с использованием дапаглифлозина и препаратов класса иДПП-4.

Данные о частоте нежелательных явлений были взяты из исследования CVD-REAL Nordic [14] (табл. 1).

Затраты на терапию нежелательных явлений рассчитывали исходя из стоимости законченного случая согласно ТФОМС по г. Москва за 2018 г. (табл. 2). В связи с тем, что в тарифах ТФОМС в отношении стоимости ХСН имеется 2 тарифа, а именно тариф, содержащий «гипертоническую болезнь, артериаль-

ную гипертонию, с сердечной недостаточностью и ХПН», и второй тариф «сердечная недостаточность застойного характера», стоимость госпитализации по поводу сердечной недостаточности рассчитывали как среднее значение между стоимостью терапии по этим двум тарифам. Стоимость терапии фибрилляции и мерцания предсердий рассчитывали как среднее значение законченного случая лечения с оперативным вмешательством и без него. Прямые затраты на коррекцию нежелательных явлений учитывались в течение первого года терапии, что соответствовало среднему значению периода наблюдения в исследовании CVD-REAL Nordic.

Таблица 1

Частота нежелательных явлений при лечении пациентов с СД2 с использованием дапаглифлозина и препаратов класса иДПП-4 согласно данным CVD-REAL Nordic [14]

Нежелательные явления	Частота событий на 100 пациенто/лет	
	Дапаглифлозин (Форсига)	иДПП-4
Сердечно-сосудистая смертность	0,4	0,53
Инфаркт миокарда нефатальный	0,91	1,02
Инсульт нефатальный	0,72	0,9
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	0,99	1,57
Фибрилляция предсердий	1,47	1,58
Тяжёлая гипогликемия	0,95	1,01
Общая смертность	1,03	1,75

Таблица 2

Стоимость терапии нежелательных явлений

Нежелательное явление	Стоимость одного случая, руб.	Среднее значение, руб.
Инсульт	93 321,38	-
Инфаркт миокарда	84 049,07	-
Сердечная недостаточность застойного характера	52 097,71	45 941,86
Гипертоническая болезнь, артериальная гипертония с сердечной недостаточностью и ХПН	39 786,00	
Фибрилляция и мерцание предсердий	42 000,00	121 000,00
Фибрилляция и мерцание предсердий (с оперативным пособием)	200 000,00	
Кома при сахарном диабете (гипергликемическая, гипогликемическая, кетоацидотическая)	24 914,22	-

При оценке не прямых затрат учитывали затраты на оплату нетрудоспособности и недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) из-за невыхода сотрудника на работу по причине болезни или смерти. Длительность нетрудоспособности при оцениваемых нежелательных явлениях, принятая в расчётах, была определена в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения от 21.08.2000 г. № 2510/9362-34 и Фонда социального страхования Российской Федерации от 21.08.2000 г. № 02-08/10-1977П. Согласно данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом наибольшая распространённость СД2 наблюдается в возрастных группах от 55 до 75 лет как у мужчин, так и женщин (64 и 60,9 % соответственно). При проведении расчётов было сделано допущение, что пациенты сохраняют экономическую активность в течение 5 лет. Стоимость 1 дня оплаты нетрудоспособности составила 1 438 руб. при средней месячной заработной плате за 2018 г. 43 724 руб. [15]. Размер недополученного ВВП за 1 сутки на 2018 г. составляет 3 735 руб.

Анализ влияния на бюджет рассчитывали на 1 пациента для горизонтов исследования 1 год, 2 года, 3 года и 5 лет.

Препараты, оцениваемые в анализе, входят в перечень ЖНВЛП, при проведении расчётов использовали зарегистрированные цены на препараты согласно Государственному реестру предельных отпускных цен с 10 % НДС и 12 % средней торговой надбавкой по России.

Сценарий 2: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина или базального инсулина

Оценка экономического эффекта второго сценария: интенсификации терапии с использованием добавления дапаглифлозина либо базального инсулина.

Современная структура лечения пациентов СД2 в РФ [16] показывает, что 46,75 % пациентов получают монотерапию (вероятнее всего метформином), 25,61 % получают 2-компонентную терапию ПССП и 10,83 % пациентов получают ПССП в комбинации с инсулинами. Крайне редкое (<0,01 %) применение препаратов иНГЛТ-2 говорит о том, что в условиях необходимости интенсификации пациентов, находящихся на 2-компонентной терапии, врачи не используют возможность добавления иНГЛТ-2, предпочитая использовать инсулины. Возможной причиной данного решения может быть большая доступность базальных инсулинов в связи с программами государственного возмещения. В этой связи проведение фармакоэкономического анализа применения дапаглифлозина в сравнении с базальным инсулином представляет большое практическое значение.

С целью упрощения расчётов для проведения анализа в рамках данной работы моделировалась клиническая ситуация, в которой пациенты СД2 полу-

чали метформин и какие-либо другие пероральные сахароснижающие препараты, и не получали базальные инсулины или дапаглифлозином. В связи с тем, что «другие сахароснижающие препараты» получали пациенты обеих групп, мы пренебрегли стоимостью данных компонентов.

Фармакоэкономический эффект рассчитывали для применения препаратов из расчёта на 1 пациента. При интенсификации дапаглифлозин добавлялся к терапии в дозе 10 мг/сут [11]; суточную дозу базального инсулина определяли на средне-суточных дозировках инсулинов, рекомендованных ВОЗ [17]. Анализ чувствительности проводили в отношении изменения суточной дозы базальных инсулинов: 40 МЕ ± 10 % (36-44 МЕ).

Анализ «затраты-эффективность» (англ. *cost-effectiveness analysis*, CEA) проводили в отношении двух критериев эффективности:

- первичной конечной точки — снижения уровня гликированного гемоглобина;
- комбинированной конечной точки — одновременного снижения уровня гликированного гемоглобина и массы тела.

В отношении первичной конечной точки (снижение уровня гликированного гемоглобина), принимая равную эффективность сравниваемых медицинских вмешательств, проводили анализ минимизации затрат, при котором определяли показатель минимизации затрат (англ. *cost-minimisation ratio*, CMR), рассчитываемый по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2$$

где CMR — показатель минимизации затрат;
 DC_1 и DC_2 — прямые затраты на сравниваемые медицинские технологии.

Для анализа фармакоэкономической эффективности комбинированной конечной точки проводили анализ «затраты-эффективность» с определением показателя отношения затрат и эффективности (англ. *cost-effectiveness ratio*, CER), рассчитываемого по формуле:

$$CER = DC \div Ef$$

где DC — прямые затраты;
 Ef — значение эффективности.

Горизонт исследования составил 1 год (52 недели) при анализе минимизации затрат и 6 месяцев (180 суток) для анализа «затраты-эффективность».

При оценке затрат на базальные инсулины учитывали стоимость 3 доступных в настоящее время препаратов: инсулина гларгин (оригинальный и дженерик), инсулина детемир и инсулина деглудек с учётом их доли в общей популяции. Согласно данным Дедова И.И. и соавт. (2017 г.) [2] Лантус

Таблица 3

Препараты, включённые в исследование

МНН	Торговое наименование	Упаковка	Зарегистрированная предельная отпускная цена упаковки, руб.	Стоимость с НДС и ТН, руб.
Базальные инсулины				
Инсулин гларгин	Лантус Солостар	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	3 203,09	3 946,21
Инсулин гларгин	Туджео Солостар	1,5 мл по 300 МЕ/мл, №3	2 558,33	3 151,86
Инсулин детемир	Левемир Флекс Пен	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2 263,68	2 788,85
Инсулин деглудек	Тресиба Флекс Тач	3 мл по 100 МЕ/мл, №5	3 762,43	4 635,31
Ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы типа 2				
Дапаглифлозин	Форсига	10 мг №30	2 040,00	2513,28
Ингибитор дипептидил пептидазы				
Вилдаглиптин	Галвус	50 мг №28	647,45	797,66
Ситаглиптин	Кселевия	100 мг №28	1 266,44	1 560,25
Саксаглиптин	Онглиза	5 мг №30	1 589,70	1 958,51
Алоглиптин	Випидия	25 мг №28	1 038,00	1 278,82
Метформин				
Метформин	Глюкофаж лонг	500 мг №60	280,14	345,13

Примечания: НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка.

СолоСтар занимал 52 % рынка, Туджео СолоСтар — 14 %, Левемир Флекс Пен — 33 %, Тресиба Флекс Тач — 1 %. Рассчитанная средневзвешенная стоимость 1 МЕ базального инсулина составила 2,34 руб.

Результаты

Сценарий 1: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина в сравнении с иДПП-4

Препараты иНГЛТ-2 и иДПП-4 представляют собой 2 класса препаратов, разрешённых к применению в терапии пациентов СД2. Следует отметить, что для иНГЛТ-2 доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [6, 18, 19], в то время как для препаратов группы иДПП-4 было показано от-

сутствие значительного положительного эффекта на сердечно-сосудистые исходы [20—22].

Следует отметить, что хроническая сердечная недостаточность представляет собой ведущую причину смертности пациентов с СД2 в РФ и составляет 28,6 % от 98 653 пациентов, умерших от СД2 в РФ в 2017 году [2]. В этой связи применение дапаглифлозина, может оказать значимый экономический эффект в среднесрочной и долгосрочной перспективе за счёт сохранения жизни экономически активного населения.

Для оценки величины этого эффекта проводили сравнительную фармакоэкономическую оценку эффективности применения дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 с учётом прямых и непрямых затрат.

Таблица 4

Суммарные затраты за 1-й год при лечении пациентов с СД2 дапаглифлозином и препаратами класса иДПП-4 (на одного пациента)

Лекарственный препарат	Лекарственные затраты, руб.	Затраты на лечение нежелательных явлений, руб.	Оплата временной нетрудоспособности по причине болезни, руб.	Недополученный ВВП в результате невыхода на работу по причине болезни, руб.	Недополученный ВВП в результате смерти пациента, руб.	Суммарно, руб.
Дапаглифлозин	30 494	3 907	2 623	6 815	4 751	48 591
Вилдаглиптин	20 739	4 582	3 169	8 234	8 073	44 797
Ситаглиптин	20 283	4 582	3 169	8 234	8 073	44 341
Саксаглиптин	23 763	4 582	3 169	8 234	8 073	47 821
Алоглиптин	16 625	4 582	3 169	8 234	8 073	40 683

Ниже приведены результаты определения стоимости болезни на группу 1 000 человек для периодов 1 год, 2 года, 3 года и 5 лет (табл. 5, и рис. 1).

Таблица 5

Результаты анализа влияния на бюджет (расчёт на одного пациента для горизонтов 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет)

Препараты	Стоимость болезни, руб.			
	1 год	2 года	3 года	5 лет
Дапаглифлозин	48 591	62 845	72 348	91 354
Вилдаглиптин	44 797	69 016	85 162	117 453
Ситаглиптин	44 341	68 560	84 706	116 997
Саксаглиптин	47 821	72 040	88 186	120 477
Алоглиптин	40 683	64 901	81 047	113 339
иДПП4 (среднее)	44 411	68 629	84 775	117 067

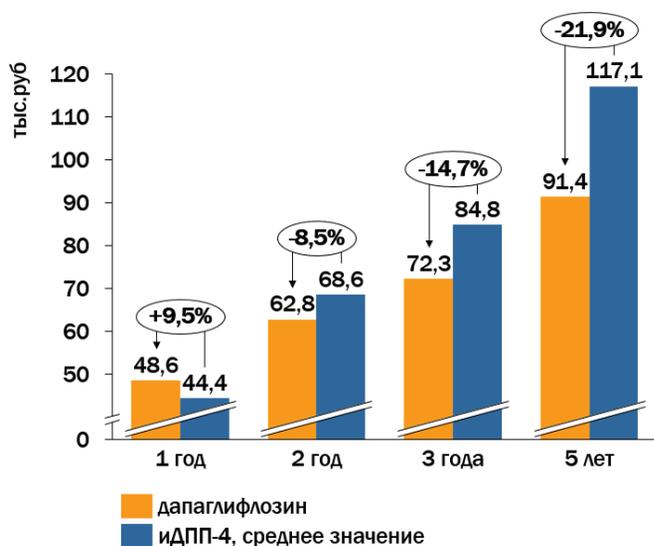


Рис. 1. Результаты анализа влияния на бюджет (расчёт на одного пациента для горизонтов 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет)

Как видно из приведённых данных, в результате снижения смертности суммарные затраты при использовании дапаглифлозина будут на 19,4-24,2 % ниже (в зависимости от препарата сравнения, среднее значение 22,0 %), чем при использовании терапии препаратами класса иДПП-4, что позволит сэкономить порядка 21 985-29 123 руб. за 5 лет на одного пациента (среднее значение — 25 713 руб.). Снижение затрат в течение 2-5 лет анализа обусловлено тем, что риск смерти по всем причинам в течение первого года в случае применения дапаглифлозина меньше в сравнении иДПП-4, что приводит к меньшим потерям от недополученного ВПП в долгосрочной перспективе.

Сценарий 2: интенсификация терапии пациентов с СД2 при помощи дапаглифлозина или базального инсулина

Оценка экономического эффекта интенсификации терапии за счёт добавления дапаглифлозина либо базального инсулина к метформину, у пациентов с СД2, ранее не получавших базальные инсулины, показала, что утилитарная стоимость лечения с использованием базального инсулина составила 38 248 000 рублей, с использованием дапаглифлозина — 34 682 000 руб. Таким образом, в сравнении с использованием дапаглифлозина интенсификация сахароснижающей терапии с использованием базального инсулина приводит к дополнительным расходам в размере 3 566 000 руб., или +10,3 % стоимости схемы интенсификации с применением дапаглифлозина (см. рис. 2, результат расчёта при суточной дозе базальных инсулинов 40 МЕ с учётом различных компонентов затрат).

Поскольку суточная доза базальных инсулинов варьирует в зависимости от степени гликемического контроля у пациента, был проведён анализ чувствительности в отношении суточной дозы базальных

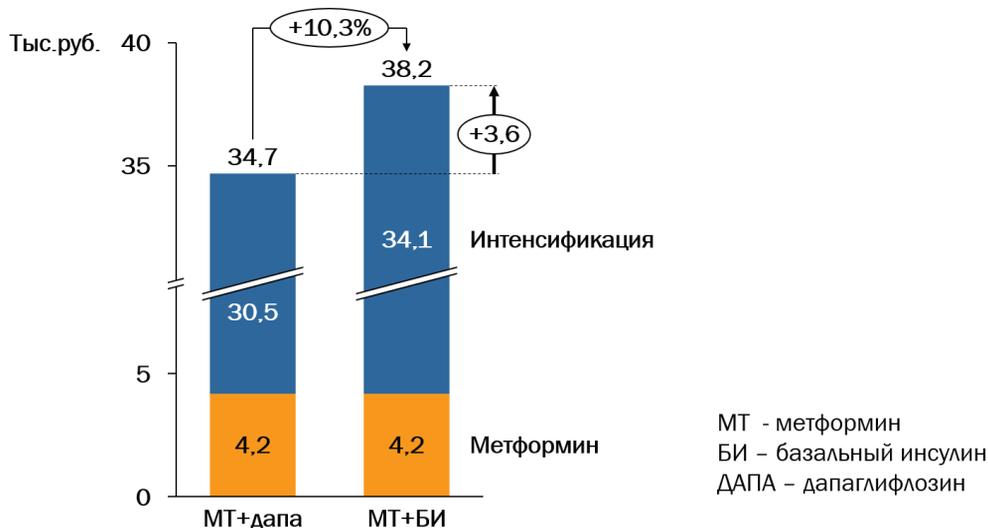


Рис. 2. Затраты на 1 пациента за 52-недельный курс терапии при суточной дозе базального инсулина 40 МЕ

инсулинов с учётом изменения дозы в интервале $\pm 10\%$ исходного значения. Для каждой точки в анализе чувствительности также оценивали минимизацию затрат, поскольку в отношении первичной конечной точки — снижения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} , сравниваемые схемы терапии показали сопоставимую эффективность (табл. 6).

Как видно из приведённых данных, интенсификация терапии с использованием дапаглифлозина позволяет снизить затраты на лечение СД2 на 3 566 руб. (или на 9,32 %). Как показал анализ чувствительности, при изменении суточной дозировки в интервале $\pm 10\%$ экономическая выгодность дапаглифлозина сохраняется. При этом увеличение дозы базального инсулина более 10 % будет сопровождаться ещё большей экономической эффективностью схемы интенсификации с применением дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами.

В рандомизированных клинических исследованиях при оценке эффективности гипогликемических препаратов в качестве первичной конечной точки использу-

ют показатель HbA_{1c} . В то же время одним из наиболее частых побочных эффектов инсулинотерапии является увеличение массы тела пациента, что приводит к дополнительному снижению качества жизни и повышению риска сердечно-сосудистых событий. Согласно данным *Kostev K, et al.* (2017 г.) [23] в отношении снижения уровня HbA_{1c} добавление дапаглифлозина и базальных инсулинов к комбинации препаратов сульфонилмочевины и метформина показало одинаковую эффективность. В то же время значительно больше пациентов, получавших дапаглифлозин в сравнении с пациентами, получавшими базальный инсулин, достигли комбинированной конечной точки — одновременного снижения уровня HbA_{1c} и массы тела — 57 и 30 % соответственно. Результаты анализа «затраты-эффективность» приведены ниже (табл. 7). Поскольку данные по достижению конечной точки были получены за 6 месяцев, рассчитывали затраты на 180 суток терапии. Ниже в табл. 8 также приведены результаты анализа чувствительности при изменении суточной дозы базальных инсулинов 40 МЕ в интервале $\pm 10\%$.

Таблица 6

Анализ чувствительности затрат на терапию при интенсификации лечения посредством добавления дапаглифлозина либо базальных инсулинов в зависимости от суточной дозы инсулина

Группа сравнения	Затраты в сравниваемых группах при разной суточной дозе базальных инсулинов, руб.				
	36 МЕ (-10 %)	38 МЕ (-5 %)	40 МЕ	42 МЕ (+5 %)	44 МЕ (+10 %)
МТ + ДАПА	34 682				
МТ + БИ	34 842	36 545	38 248	39 951	41 654
CMR, руб.	-160	-1 863	-3 566	-5 269	-6 972
CMR, %	-0,46	-5,10	-9,32	-13,19	-16,74

Примечания: МТ — метформин; БИ — базальный инсулин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 7

Клинико-экономическая эффективность сравниваемых режимов терапии в отношении суррогатной конечной точки при суточной дозе базального инсулина 40 МЕ для периода 180 суток

Группа сравнения	Процент пациентов, достигших комбинированную конечную точку	Затраты на лечение 1 пациента за 180 суток, руб.	CER, руб.	Δ CER, руб.	Δ CER, %
МТ + ДАПА	57,0 %	17 150	30 089	-32 957	-52,3
МТ + БИ	30,0 %	18 914	63 046	-32 957	-52,3

Примечания: CER — показатель отношения затрат и эффективности; МТ — метформин; БИ — базальный инсулин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 8

Анализ чувствительности в отношении показателя CER при изменении суточной дозы базального инсулина 40 МЕ

Доза базальных инсулинов	Δ CER, руб.	Δ CER, %
36 МЕ	-27 344	-47,6
38 МЕ	-30 151	-50,1
40 МЕ	-32 957	-52,3
42 МЕ	-35 765	-54,3
44 МЕ	-38 572	-56,2

Примечания: МЕ — международные единицы; CER — показатель отношения затрат и эффективности.

Обсуждение

Результаты анализа данных реальной клинической практики, проведённые в условиях исследования CVD-REAL Nordic, показали, что применение дапаглифлозина ассоциируется с более низким риском возникновения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (MACE), госпитализации по поводу сердечной недостаточности, и общей смертности по сравнению с ингибиторами ДПП-4: ОР 0,79 (95 % [ДИ] 0,67-0,94), 0,62 (95 % ДИ 0,50-0,77) и 0,59 (95 % ДИ 0,49-0,72) соответственно [14]. Аналогичным образом, было показано, что применение дапаглифлозина позволяет снизить риски указанных выше сердечно-сосудистых осложнений и в перерасчёте на 1 000 пациенто-лет. Риск возникновения MACE снизился с 2,34 до 1,86 событий на 1 000 пациенто-лет, риск госпитализации по поводу СН — с 1,57 до 0,99, смертность от всех причин с 1,75 до 1,03, что составляет отношение шансов 0,44 [14].

В исследованиях DECLARE, DAPA-HF и CVD-REAL было показано снижение риска госпитализаций от сердечной недостаточности (СН). Для проведения расчётов нами было сделано предположение, что снижение рисков прогрессирования СН приведет к снижению смертности пациентов от СН, а также снижению смертности от всех причин (по причине того, что последний показатель включает в себя смертность от СН). В этой связи в расчётах мы использовали показатели смертности от всех причин для моделирования динамики числа пациентов в группах.

Введённое нами предположение о том, что данные CVD-REAL Nordic [14] экстраполируются на российскую популяцию пациентов, показали: фармакоэкономические различия в пользу дапаглифлозина в сравнении с иДПП4 развиваются вследствие снижения сердечно-сосудистых рисков, проявляются уже через 2 года лечения, в дальнейшем нарастают вследствие накопительного эффекта снижения смертности. Данные фармакоэкономические различия получены на фоне большей утилитарной стоимости препарата дапаглифлозин по сравнению с препаратами группы иДПП4.

Результаты второй части проведённого анализа показали, что дапаглифлозин показывает фармакоэкономические преимущества перед базальным инсулином также в условиях расчёта утилитарной стоимости препаратов даже без учёта влияния на показатели сердечно-сосудистой безопасности.

Следует отметить, что 2 больших клинических исследования, направленных на изучение сердечно-сосудистых эффектов применения инсулина гларгин, ORIGIN [24], и инсулина деглудек, DEVOTE [25], не показали снижения каких-либо сердечно-сосудистых рисков при применении этих препаратов в течение длительного времени.

С другой стороны, исследование DECLARE [7, 19, 26, 27] продемонстрировало, что применение дапаглифлозина сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также предотвращает прогрессирование почечной недостаточности (вторичная конечная точка), по сравнению с плацебо.

Расчёты, проведённые в данной работе, для пары сравнения «базальный инсулин — дапаглифлозин» не включают фармакоэкономическую оценку снижения сердечно-сосудистых рисков и снижения риска прогрессирования ХПН, которые по всей видимости будут наблюдаться в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, и скорее всего будут отсутствовать при применении базальных инсулинов [24, 25].

В этой связи преимущество дапаглифлозина, полученное на основании оценки утилитарной стоимости применения препаратов, показывает заниженные результаты. По всей видимости, в реальной клинической практике применения сравнительные фармакоэкономические эффекты будут выше.

Аналогичным образом основные преимущества применения дапаглифлозина по сравнению с препаратами группы иДПП4 обусловлены более низким риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений при использовании дапаглифлозина. При этом в данном анализе мы не учли потенциальные преимущества, которые можно ожидать со стороны снижения риска прогрессирования почечной недостаточности.

Кроме того, в рамках сравнения с иДПП4 не были учтены потенциальные преимущества, связанные со снижением массы тела, которые можно ожидать от дапаглифлозина, но которые не характерны для препаратов иДПП4.

Таким образом, при проведении оценки фармакоэкономических преимуществ для комбинированной конечной точки, включающей снижение HbA_{1c} и массы тела, результаты анализа «затраты-эффективность» будут ещё в большей степени отличаться в пользу дапаглифлозина. Следует отметить, что в расчётах также не было учтено потенциальное увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и увеличения конечного объёма левого желудочка, которое было отмечено для некоторых препаратов группы иДПП4 [21, 28, 29].

Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является ретроспективный характер анализа и проведение расчётов на основании непрямого сравнения базального инсулина и дапаглифлозина. С другой стороны, сравнение дапаглифлозина и иДПП4 проведено на основании данных реальной клинической практики большого наблюдательного исследования

CVD-REAL. То есть результаты, которые получены, можно с большой степенью уверенности ожидать и у пациентов, которые будут получать данную терапию в условиях здравоохранения России.

Основные выводы

Анализ влияния на бюджет показал, что при использовании дапаглифлозина в сравнении с препаратами класса иДПП-4 возможно достичь снижения затрат уже на 2-м году терапии, при этом за 5 лет экономия составит 19,4-24,2 % или 21 985-29 123 руб. на 1 пациента.

У пациентов, ранее не получавших инсулины, при одинаковой эффективности в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина применение дапаглифлозина в сравнении с базальными инсулинами позволяет снизить затраты на терапию на 9,3 % или на 3 566 руб. в год. При использовании в качестве критерия эффективности комбинированной «суррогатной» конечной точки снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела, интенсификация терапии с применением дапаглифлозина является доминантной схемой: большее количество пациентов достигает конечной точки на дапаглифлозине по сравнению с базальным инсулином (57 и 37 % соответственно), при этом прямые затраты, ассоциированные с применени-

ем дапаглифлозина, меньше на 9,3 % или 1 763 руб. за 180 дней (коэффициент затраты-эффективность для дапаглифлозина — 30 895 руб., для базального инсулина — 63 046 руб.).

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что применение дапаглифлозина для интенсификации терапии у пациентов с СД2 является экономически обоснованным. Полученные результаты, с точки зрения фармакоэкономики, свидетельствуют о доминировании схем терапии, включающих дапаглифлозин, по сравнению со схемами терапии сравнения.

Дапаглифлозин можно рекомендовать для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения населения, формулярные перечни медицинских организаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dyakov.ilya@gmail.com
SPIN-код: 1854-0958

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

Зырянов Сергей Кенсаринович
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN-код: 2725-9981

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

Dyakov Ilya
Corresponding author
e-mail: dyakov.ilya@gmail.com
SPIN code: 1854-0958

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

Zyryanov Sergey
ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN code: 2725-9981

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

Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). — М.: Сахарный диабет; 2019. [Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Moscow: Diabetes mellitus; 2019. (In Russ).] DOI:10.14341/DM221S1.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

Zheleznyakova AA, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9686.

3. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.

4. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.

5. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* (2016). DOI:10.1056/NEJMoa1515920.

6. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
7. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Zelniker TA, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation.* 2019 Apr 23;139(17):2022-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
9. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
10. McMurray JJV, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium—glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019 May;21(5):665-675. DOI: 10.1002/ejhf.1432.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига (дапаглифлозин), ЛП-002596. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Forsiga (dapagliflozin), ЛП-002596. (In Russ).] grls.rosminzdrav.ru Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0be604a2-bf33-4a1e-9fd2-4ae2e2066da5&t=-. (Accessed: 8th November 2019).
12. Wilding JB, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 20;156(6):405-15. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
13. Das G, Surya A & Abusahmin H. Use of dapagliflozin as an add-on to insulin therapy in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018 25;9(8):269-270. DOI: 10.1177/2042018818771434.
14. Persson F, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy?: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):344-351 DOI:10.1111/dom.13077.
15. Gks.ru. Доходы-Федеральная служба государственной статистики. [Dohody-Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. (In Russ).].
16. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV & Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-159. DOI: 10.14341/DM9686.
17. WHO. Defined Daily Dose (DDD) — WHO: A10A INSULINS AND ANALOGUES. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018). Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10AE04&showdescription=yes. (Accessed: 28th November 2019).
18. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
19. Leiter LA, McGuire DK & Wilding JPH. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2516-2527 DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
20. White WB, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327-35. DOI:10.1056/NEJMoa1305889.
21. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26. DOI:10.1056/NEJMoa1307684.
22. Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
23. Kostev K, Pscherer S, Rist R, et al. Changes in Glycemic Control and Body Weight After Initiation of Dapagliflozin or Basal Insulin Supported Oral Therapy in Type 2 Diabetes: A Primary Care Database Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 05 4;11(3):590-596.
24. The ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):319-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858
25. Marso SP, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692.
26. Mosenzon O, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes?: an analysis from the DECLARE — TIMI 58 randomised trial. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
27. Furtado RHM, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: A Sub-analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. *Circulation.* 2019 May 28;139(22):2516-2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
28. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB & Lukashevich V. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 6(1) 2017. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.004.
29. Nissen SE, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;1—9. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

Экономические аспекты *C. difficile*-ассоциированной диареи: взгляд с позиций госпитальной оценки технологий здравоохранения

Гомон Ю. М.^{1,2}

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

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

Аннотация. Цель. Оценить клинические и экономические исходы, связанные с случаями развития *Clostridium difficile*-ассоциированных колитов с позиций исследователя Стационар и Система здравоохранения. *Материалы и методы.* Проведено ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль», включавшее 900 пациентов (по 450 в группе заболевания и контроля), получавших лечение в СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия» с оценкой клинических и экономических исходов (вероятность смерти и госпитализации в ОРИТ; пролонгация госпитализации в том числе в ОРИТ, стоимость законченного случая заболевания согласно тарифам ОМС). *Результаты.* Имеют место значимые последствия, ассоциированные со случаями заболевания, как с клинической, так и с экономической точки зрения: продемонстрированы большие риски смерти (ОШ 1,52), риски госпитализации в ОРИТ (ОШ 1,57); пролонгация общей госпитализации (+8 дней) и госпитализации в ОРИТ (+3 дня), а также значимая инкрементальная стоимость госпитализации. При этом потери государства как плательщика значительны и составляют порядка 25,5 тыс. рублей на каждый случай развития колита, в то время как прямые затраты стационара не превышают 3 тыс. рублей. *Выводы.* Усилия, направленные на предотвращение эпизодов *Clostridium-difficile*-ассоциированных колитов, а также разработку новых режимов терапии имеют важное значение для снижения бремени заболевания, а полученные расчёты могут дать полезную информацию при проведении фармакоэкономического анализа новых схем лечения заболевания.

Ключевые слова: *Clostridium-difficile*-ассоциированный колит; оценка технологий здравоохранения; экономические исходы

Для цитирования:

Гомон Ю.М. Экономические аспекты *C. difficile*-ассоциированной диареи: взгляд с позиций госпитальной оценки технологий здравоохранения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.33-39. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-33-39.

Clostridium difficile associated infection: view of hospital-based health technology assessment

Gomon YM^{1,2}

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

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

Abstract. Aim. To evaluate the clinical and economic outcomes associated with cases of *Clostridium difficile* associated colitis from the standpoint of the Hospital and health care system researcher. *Materials and methods.* A retrospective case-control observational study was conducted, which included 900 patients (450 in the disease and control group) treated in St. Petersburg state medical institution “St. George Hospital” with an assessment of clinical and economic outcomes (probability of death and hospitalization in the ICU; prolongation of hospitalization, including in the ICU, the cost of the completed case of the disease according to the rates of statutory health insurance). *Results.* There are significant consequences associated with cases of the disease, both from a clinical and economic point of view: high risks of death (OR 1.52), risks of hospitalization in the ICU (OR 1.57); prolongation of General hospitalization (+8 days) and hospitalization in the ICU (+3 days), as well as significant incremental cost of hospitalization. At the same time, the losses of the State as a payer are significant and amount to about 25.5 thousand rubles for each case of colitis, while the direct costs of the hospital do not exceed 3 thousand rubles. *Summary.* Efforts to prevent episodes of *Clostridium difficile* associated colitis, as well as the development of new treatment regimens are important for reducing the burden of the disease, and the resulting calculations can provide useful information when conducting pharmacoeconomical analysis of new treatment regimens for the disease.

Keywords: *Clostridium difficile* associated infection; health technology assessment; economic outcome

For citations:

Gomon YM. *Clostridium difficile* associated infection: view of hospital health technology assessment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:33-39. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-33-39.

Введение

В свете роста расходов на здравоохранение и появления инновационных, но дорогостоящих технологий для принятия решений о возможности возмещения их стоимости необходимы надежные методы оценки их клинической и экономической эффективности по сравнению с существующими альтернативами. С этой целью проводят комплексную оценку технологий здравоохранения (ОТЗ), позволяющую оценить клиническую эффективность или действенность технологий здравоохранения, эффективность затрат, а также социальные и этические последствия использования медицинской технологии (лекарственных средств, медицинских изделий или вмешательств) в целях поддержки и информирования лиц, принимающих решения в области здравоохранения, а также осуществляющих закупку лекарственных средств и медицинского оборудования, участвующих в управлении медицинскими учреждениями. При этом ОТЗ может быть проведена как на национальном или региональном уровне, так и на уровне стационара с применением различных методик фармакоэкономического анализа.

Выполнение ОТЗ в контексте работы конкретного медицинского учреждения (так называемая госпитальная ОТЗ) позволяет учитывать его уникальные характеристики, такие как выбор доступной технологии сравнения, конкретные организационные модели, сформированные внутри стационара, местную инфраструктуру, наиболее часто используемые варианты лечения, доминирующие нозологии, существующие приоритеты. Одной из основных движущих сил ОТЗ в стационарах является необходимость более эффективного использования ограниченных ресурсов здравоохранения при сохранении качества оказания медицинской помощи. В настоящее время организация и проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных препаратов в целях рационального использования выделяемых финансовых средств, являющаяся согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология» одной из функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога, фактически ограничен проведением ABC-VEN анализа. В то же время существуют классические методы фармако-экономического анализа — затраты-эффективность, затраты-полезность, анализа влияния на бюджет, которые также могут быть применены в рамках госпитальной ОТЗ.

Антимикробная терапия — одна из наиболее распространённых медицинских технологий. Проблема оптимизации потребления антимикробных препаратов на протяжении многих лет является крайне актуальной. Антибактериальные препараты являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств, на их закупку тратит-

ся значительная часть бюджета (в среднем 25-50 % всех расходов на лекарственные средства, закупаемые многопрофильным стационаром), а расходы на лечение инфекций занимают в стационарах общего профиля первое место среди всех патологий (СКАТ, 2018).

В соответствии с данными проведённых исследований, эта группа лекарственных препаратов используется наиболее нерационально. По данным ВОЗ, до 75 % назначаемых антимикробных препаратов используются с нарушением инструкции по их применению, что имеет не только клинические (в виде неэффективности проводимой терапии), но и экономические последствия (продление госпитализации, в том числе в условиях ОРИТ, дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, оперативные вмешательства и т. д.).

Разработаны международные и национальные рекомендации по рациональному применению антимикробных препаратов (ECDC, US CDC, СКАТ), тем не менее, именно нерациональное использование антимикробных препаратов остаётся одной из ведущих причин роста бактериальной резистентности. С использованием антимикробных препаратов неотъемлемо связан эффект «параллельного ущерба» (англ. *collateral damage*), проявляющийся селекцией устойчивых возбудителей, а также селекцией *Clostridium difficile*. С эффектом параллельного ущерба ассоциированы не только неблагоприятные клинические исходы, но и значимые затраты системы здравоохранения, а также потери государства в связи с инвалидизацией и смертью лиц трудоспособного возраста.

Повышения эффективности использования бюджета системы здравоохранения требует проведения количественной оценки стоимости эффекта «параллельного ущерба» как с позиций государства (оценка прямых медицинских, прямых немедицинских, а также косвенных затрат) и системы здравоохранения (прямые медицинские и немедицинские затраты), так и с позиций стационара (в рамках госпитальной ОТЗ).

Clostridium difficile-ассоциированная инфекция (CDI) — заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки [1].

Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком которого являются фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки [2].

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний в Соединенных Штатах, в 2011 году было диагностировано около 500 000 случаев заболевания, около 29 000 связанных с этим случаев смерти и \$6,3 млрд дополнительных расходов [3, 4].

Основные расходы в связи с случаями CDI связаны с пролонгацией госпитализации, в том числе в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимости в инфузионной и трансфузионной терапии, а также использованием дорогостоящей антимикробной терапии [5–7]. В исследовании Magee G, и др. было показано, что присоединение CDI было ассоциировано с удлинением пребывания в стационаре (14,4 против 8,7 дня), большей вероятностью госпитализации в ОРИТ (36,7 против 30,8 %), большими показателями смертности (10,2 против 7,9 %), 30-дневной повторной госпитализацией (23,2 против 14,8 %), а также большими расходами (\$27 408 против \$18 607) [8].

CDI часто является внутригоспитальной инфекцией и ассоциирована с передачей инфекции от бессимптомных носителей или других пациентов с CDI [9]. Факторами риска заболевания являются предшествующая антибактериальная терапия, пожилой возраст пациента, длительность госпитализации и тяжесть основного заболевания [2]. Наибольшие риски развития CDI связаны с применением клиндамицина (ОШ 16,8 (95 % ДИ 7,48; 37,76)), цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов (ОШ 5,65 (95 % ДИ 2,12; 15,23)) и фторхинолонов (ОШ 5,5 (95 % ДИ 4,26; 7,11)) [10]. При этом для пенициллинов риски развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи практически в два раза ниже (ОШ 2,71 (95 % ДИ 1,75; 4,21)). В то же время приблизительно половина закупуемых стационарами антимикробных препаратов составляют препараты «ограниченного доступа» (классификация AWaRe, ВОЗ), представленные прежде всего цефалоспориновыми и фторхинолоновыми, являющимися основными драйверами «параллельного ущерба» в связи с применением антибактериальной терапии [11–13].

CDI является прежде всего клиническим диагнозом, основанным на клинической картине заболевания. При этом данные лабораторного исследования вторичны по отношению к клиническому диагнозу, что позволяет предотвратить гипердиагностику заболевания и улучшить интерпретируемость его результатов [14].

Критериями диагностики согласно российским клиническим рекомендациям является наличие жалоб на жидкий стул более 3 раз в сутки либо увеличение количества кишечного отделяемого по илеостоме более 1 000 мл/сутки или по колостоме более 500 мл/сутки, гипертермии до 39°C, метеоризм, тошнота, рвота, боли в животе спастического характера; присутствие факторов риска в анамнезе и изменение лабораторных показателей. Установление диагноза CDI возможно на основании анамнеза, клинической картины заболевания и результатов лабораторной диагностики [1]. В то же время в рекомендациях указано, что при развитии у пациента клинической картины CDI лечение начинается до получения лабора-

торного подтверждения. Более того, отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают наличия возбудителя [1].

Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам с лёгкой и среднетяжёлой формой заболевания в качестве терапии назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь три раза в день в течение 10 дней. При отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день *per os* в течение 10 дней. Пациентам с тяжёлой формой CDI изначально показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней. Ухудшение состояния пациента с возникновением гипотонии, гипертермии выше 38,5°C, задержкой стула, выраженным вздутием живота, изменением сознания, лейкоцитозом свыше $15 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопенией ниже $2 \times 10^9/\text{л}$, повышением уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитием синдрома полиорганной недостаточности требует перевода в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. Наряду с инфузионной терапией назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день. Тяжёлое течение заболевания, сопровождающееся возникновением осложнений CDI, таких как токсическая дилатация, перфорация и т. д., требует экстренного оперативного вмешательства. Вопрос о его объёме решается индивидуально, исходя из интраоперационно выявленных изменений. В ряде случаев оперативное вмешательство ограничивается формированием илеостомы, с последующим введением в отключенные отделы кишечника внутрипросветных антибиотиков, а при выраженной токсической дилатации с диастатическим повреждением или перфорацией стенки кишки возникает необходимость выполнения экстренной операции — колэктомии [1].

Стратегии профилактики и контроля CDI в значительной степени связана с предотвращением передачи возбудителя внутри стационара и включает раннее обнаружение и изоляция заболевших, гигиена рук, проведение дезинфекционных мероприятий. Снижение риска развития CDI также достигается за счёт организации мероприятий по контролю за назначением антимикробной терапии [14].

Цель исследования

Оценка экономических исходов, связанных с развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи с позиций госпитальной оценки технологий здравоохранения.

Задачи исследования

- Идентифицировать возможные экономические исходы в связи с случаями развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI) с позиций госпитальной ОТЗ.
- Измерить прямой экономический ущерб стационара в связи с случаями развития CDI.

Материалы и методы

В период с сентября 2018 г. по август 2019 г. в СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия» проведено ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль».

Критерии включения пациентов в исследование:

- группа CDI: пациенты старше 18 лет, находившиеся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия» в указанный период и у которых на основании клинико-лабораторного обследования диагностирована CDI;
- группа «контроль»: пациенты старше 18 лет, находившиеся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия» в указанный период.

В Медицинской информационно-аналитической системе «Ариадна» пациентам с CDI были подобраны пары из группы «контроля» в соотношении 1:1 по следующей методологии:

- пациент, находящийся на стационарном лечении в том же отделении (отделении того же профиля), что и пациент группы CDI;
- пациент, находившийся на стационарном лечении в те же сроки (± 1 месяц), что и пациент группы CDI;
- возраст пациента из группы «контроль» соответствовал возрасту пациента из группы CDI ± 3 года;
- основной диагноз пациента из группы «контроль» соответствовал диагнозу пациента из группы CDI;
- баллы по шкале коморбидности Charlson пациента из группы «контроль» соответствовал таковым у пациента из группы CDI.

Анализировались сведения, касающиеся длительности госпитализации, в том числе в отделение ОРИТ, клинических исходов заболевания, а также данные по выставленным счётам за оплату оконченого случая.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistica 6.0. Рассчитана статистическая мощность исследования, которая составила 450 пациентов в каждой из групп. При расчётах использованы методы непараметрической статистики. Для количе-

ственных признаков рассчитаны медианы значений и интерквартильные размахи, для сравнения двух зависимых групп проведено вычисление критерия Вилкоксона. С помощью критерия Мак-Немара рассчитаны отношения шансов (ОШ) для клинических исходов в группе CDI и контрольной группе. Критерий значимости результатов принят равным 0,01.

Результаты

Включено 900 пациентов: по 450 в каждую группу.

Сведения о включённых пациентах представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2.

Исходя из данных, представленных в табл. 1 и на рис. 1, 2, соотношение мужчин и женщин составляло 47 и 53 % соответственно. Группы CDI и «контроль» были сопоставимы по возрасту и индексу коморбидности: медиана возраста в группах CDI и контроля составила 73 и 72 года соответственно (различия статистически не значимы), медиана индекса коморбидности Чарльсона составила 6 баллов. Более 2/3 больных составили пациенты отделений терапии и гнойной хирургии (65 %). У 36 % пациентов поводом к назначению терапии была острая (обострение хронической) бронхолёгочная инфекция, у 17 % — инфекция кожи и мягких тканей, у 8 % — инфекция мочевыводящих путей, у 39 % — сочетание причин.

Анализ данных показал, что развитие CDI у пациентов статистически значимо увеличивало общую длительность госпитализации (в среднем на 8 дней), а также госпитализации в ОРИТ (в среднем на 3 дня) (табл. 1). Кроме того, случаи течения основного заболевания, осложненные развитием CDI, были ассоциированы с большими рисками смерти и большей вероятностью госпитализации в ОРИТ (табл. 2).

Расчёт дополнительных затрат стационара в связи с развитием CDI представлен в табл. 3.

Исходя из данных, представленных в табл. 3, ассоциированные затраты в связи с каждым случаем развития CDI, обусловленные расходами на диагностику и лечение пациентов на стационарном этапе оказания медицинской помощи составляют 2 727,38 рублей.

Расчёты экономических исходов в связи с развитием случаев CDI приведены в табл. 4.

Исходя из данных, представленных в табл. 4, видно, что стоимость госпитализации, рассчитанная исходя из тарифов ОМС, была достоверно выше в группе CDI, чем в контрольной группе, а общие инкрементальные затраты составляли 25 511 рублей. Анализ затрат по профилям госпитализации продемонстрировал, что достоверные различия в стоимости госпитализации были у пациентов отделений кардиологического и неврологического профиля (инкрементальные затраты 11 436 и 32 552 соответственно). В то время как прямые затраты стационаров в связи с диагностикой и лечением заболевания составляли только 2 727,38 рублей (табл. 3).

Таблица 1

Характеристики включённых пациентов, а также длительность пребывания пациента в стационаре

Показатель	Группа CDI	Группа «контроль»	Статистическая достоверность различий
Возраст, годы (медиана, IQ)	73 (64; 84)	72 (64,5; 82,5)	$p=0,74$
Пол, м/ж, %	47/53		-
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы (медиана, IQ)	6 (5; 7,5)		-
Длительность госпитализации, дни (медиана, IQ)	18 (14; 28)	10 (10; 21)	$p=0,006$
<i>Длительность госпитализации, дни (медиана, IQ), по профилям</i>			
Отделения гнойной хирургии	24 (16; 38)	20 (12; 34)	$p=0,0056$
Отделения кардиологического профиля	23 (10; 33)	14 (7; 18)	$p=0,0002$
Неврологическое отделение	18 (12; 28)	20 (15; 22)	$p=0,04$
Отделения терапевтического профиля	15,5 (10; 21)	11 (7; 14)	$p=0,003$
Длительность госпитализации в ОРИТ, дни (медиана, IQ)	4 (1; 8,75)	1 (1; 2)	$p=0,01$

Примечания: CDI — *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи; IQ — интерквартильный размах.

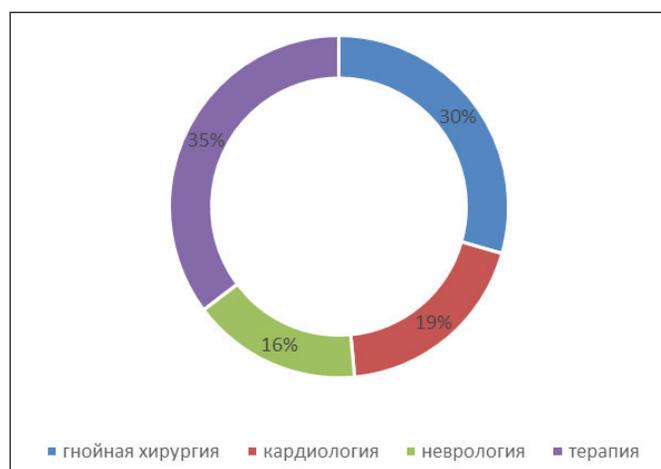


Рис. 1. Распределение пациентов по профилям

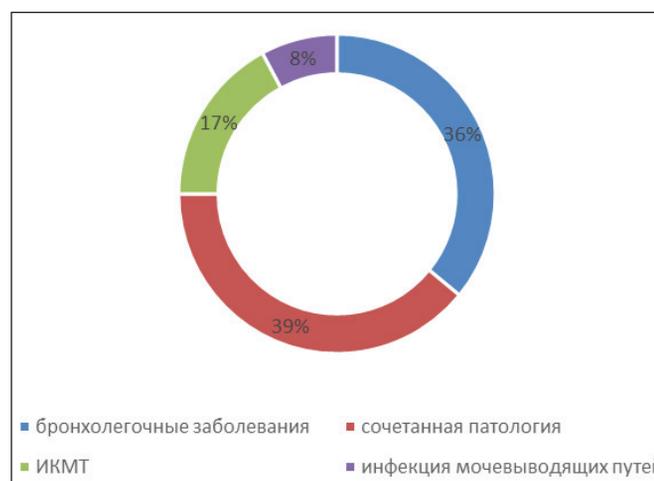


Рис. 2. Распределение пациентов по локализации инфекционного процесса

Примечание: ИКМТ — инфекция кожи и мягких тканей.

Таблица 2

Результаты расчёта отношения шансов развития клинических исходов

Показатель	Группа CDI	Группа «контроль»	ОШ, ДИ 95 %, p
Смерть, %	10,9	6,25	ОШ 1,52 (ДИ 95 % 1,15; 1,8), $p=0,026$
Госпитализация в ОРИТ (%)	60	38,02	ОШ 1,57 (ДИ 95 % 1,11; 2,23), $p=0,0099$

Примечания: CDI — *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3

Расчёт дополнительных затрат стационара в связи с случаем развития CDI [15, 16]

Параметр	Стоимость, рубли
Стоимость лекарственной терапии	1 151,38
Анализ кала на дизгруппу	650
Копрограмма	276
Определение в кале токсина А и В клостридий	650
Стоимость лечения 1 случая, итого	2 727,38

Экономические исходы в связи с случаями CDI (данные по выставленным счётам)

Профиль отделений	Группа CDI, рубли, медиана, IQ	Группа «контроль», рубли, медиана, IQ	Показатель значимости различий	Инкрементальные затраты, рубли
Все отделения	64856 (39345; 109452)	39345 (35972; 76900)	$p=0,001$	25 511
Отделения гнойной хирургии	67425 (38036; 295643)	89736 (36818; 349554)	$p=0,34$	22 311
Отделения кардиологического профиля	47408 (41593; 160302)	35972 (26979; 39345)	$p=0,002$	11 436
Неврологическое отделение	109452 (76900; 170679)	76900 (61051; 109092)	$p=0,01$	32 552
Отделения терапевтического профиля	35972 (30603; 65310)	26247 (22618; 54962)	$p=0,15$	9 725

Примечания: CDI — *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея; IQ — интерквартильный размах.

Обсуждение

Результаты проведённого исследования демонстрируют значимые экономические последствия, ассоциированные с случаями CDI, как с клинической, так и с экономической точки зрения: продемонстрированы большие риски смерти, риски госпитализации в ОРИТ; пролонгация общей госпитализации и госпитализации в ОРИТ, а также значимая инкрементальная стоимость госпитализации. При этом потери государства как плательщика значительны и составляют порядка 25,5 тыс. рублей на каждый случай CDI, в то время как прямые затраты стационара не превышают 3 тыс. рублей.

Полученные результаты сопоставимы с результатами ранее проведённых исследований: так в исследованиях Song X. *с соавт.* (2008), Kyne L. *с соавт.* (2002), Magee G. *с соавт.* (2015) пролонгация госпитализации в связи с случаями CDI составляла от 3,6 до 5,5 дня, а дополнительные затраты составляли \$7 286 [8, 17, 18].

Крайне важно подчеркнуть, что ассоциированные затраты должны включать в себя также повторные случаи госпитализации пациентов и их амбулаторных

обращений за медицинской помощью в связи с рецидивами заболевания: так в исследовании Magee G. *с соавт.* было показано, что ОШ для 30-дневной госпитализации составляет 1,77 (95 % ДИ 1,73; 1,82), для 60 и 90-дневной — 1,83 (95 % ДИ 1,79; 1,87) [8]. В рамках проведённого нами исследования повторные госпитализации не учитывались, что является его ограничением.

Усилия, направленные на предотвращение эпизодов CDI, а также на разработку новых режимов терапии имеют важное значение для снижения бремени заболевания, а полученные расчёты могут дать полезную информацию при проведении фармакоэкономического анализа новых схем лечения заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов

Участие авторов. Гомон Ю. М. — анализ литературных данных, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гомон Юлия Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomond@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Gomon Yulia

Corresponding author

e-mail: gomond@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Литература / References

1. Клинические рекомендации по диагностике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (Электронный документ). — Режим доступа: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf [Klinicheskiye recommendacii po diagnostike Clostridium difficile-associrovannoi diarei. — Access: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_clostridium_difficile.pdf (In Russ.)]
2. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) (Электронный документ). — Режим доступа: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clostridium-difficile/>
3. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-834.
4. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2012;55 (Suppl 2):S88-S92.
5. Stranges PM, Hutton DW, Collins CD. Cost-effectiveness analysis evaluating fidaxomicin versus oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection in the United States. *Value Health*. 2013;16(2):297-304. DOI: 10.1016/j.jval.2012.11.004
6. Bouza E. Consequences of Clostridium difficile infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 6:5-12. DOI: 10.1111/1469-0691.12064
7. Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinohof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of Clostridium difficile infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(1):23-29. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.10.010
8. Magee G, Strauss ME, Thomas SM, et al. Impact of Clostridium difficile-associated diarrhea on acute care length of stay, hospital costs, and readmission: A multicenter retrospective study of inpatients, 2009-2011. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1148-53. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.06.004
9. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45:222-227.
10. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May;57(5):2326-32. DOI: 10.1128/AAC.02176-12
11. Гомон Ю.М., Курьев А.А., Колбин А.С. Анализ потребления антибактериальных препаратов для системного применения в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2014—2015 гг. // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т.10. — №3. — С.115-123. [Gomon YuM, Kurylev AA, Kolbin AS. Analysis of consumption of antibacterial drugs for systemic use in hospitals of Saint Petersburg in 2014-2015. *Journal Infectology*. 2018;10(3):115-123. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-115-123
12. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Светличная Ю.С., и др. Комплексная оценка потребления антимикробных препаратов в госпитальном сегменте Санкт-Петербурга в 2014—2018 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т.21. — №3. — С.238-244. [Gomon YuM, Kolbin AS, Svetlichnaya YuS. Integrated analysis of antibiotic consumption in the hospital segment of Saint-Petersburg in 2014—2018. *СМАС* 2019;21(3):238-244. (In Russ.)] DOI: 10.36488/смас.2019.3.238-244
13. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation [Электронный ресурс]. — Geneva: World Health Organization; 2018. — Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1
14. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-e48.
15. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В., и др. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №2. — С.3-11. [Gomon YuM, Kolbin AS, Sidorenko SV, et al. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017;10(2):3-11. (In Russ.)] DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011
16. Гомон Ю.М. Периоперационная профилактика в хирургии: анализ влияния на бюджет // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. — 2018. — Т.13. — №3. — С.301-315. [Gomon YuM. Perioperative antibiotic prophylaxis: Budget impact analysis. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Medicine*. (In Russ.)] DOI:10.21638/11701/Spbu11.2018.307
17. Song X, Bartlett JG, Speck K, et al. Rising economic impact of Clostridium difficile-associated disease in adult hospitalized patient population. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:823-828.
18. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 2002;34:346-353.

Госпитальная оценка технологий здравоохранения в Российской Федерации: возможности и перспективы

Гомон Ю. М.^{1,2}

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

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

Аннотация. Проблема рационального потребления ресурсов в условиях ограниченных бюджетов крайне актуальна для современного здравоохранения. В настоящее время на государственном уровне существует порядок принятия решений о включении новых лекарственных препаратов в ограничительные списки (прежде всего в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов). Важно понимать, что, с одной стороны, лекарственные средства — не единственная медицинская технология, применяемая при оказании медицинской помощи, с другой — существующие методические рекомендации являются взглядом системы здравоохранения, государства и общества на их появление в реальной клинической практике. В то же время проведение клинико-экономических исследований в стационаре позволяет учитывать актуальные стратегические, организационные, финансовые, кадровые аспекты конкретного медицинского учреждения. Разработанная организационно-методическая модель проведения госпитальной оценки технологий здравоохранения описывает организационные аспекты проведения оценки технологий здравоохранения в стационаре, а также собственно методологию её проведения. Созданная методология адаптирует мировой опыт проведения госпитальной оценки технологий здравоохранения к существующим в РФ законодательным, административным, кадровым аспектам работы медицинских учреждений. Апробация модели в стационарах г. Санкт-Петербурга продемонстрировала возможности и перспективы проведения госпитальной оценки технологий здравоохранения в учреждениях РФ, связанные с информационной поддержкой управленческих решений о внедрении новых медицинских технологий (лекарственных средств, медицинского оборудования, медицинских приборов и т. д.), с учётом актуальных стратегических, организационных, финансовых, кадровых аспектов конкретного медицинского учреждения.

Ключевые слова: госпитальная оценка технологий здравоохранения; фармакоэкономический анализ; организационная модель

Для цитирования:

Гомон Ю.М. Госпитальная оценка технологий здравоохранения в Российской Федерации: возможности и перспективы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.40-49. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-40-49.

Hospital-based health technology assessment in Russian Federation: opportunities and prospects

Gomon YM^{1,2}

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

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

Abstract. The problem of rational consumption of resources in situation of limited budgets is extremely relevant for modern health care. Currently, at the state level, there is a procedure for making decisions on the inclusion of new medicines in the restrictive lists (primarily in the List of vital and essential medicines (VED)). It is important to understand that, on the one hand, medicines are not the only medical technology used in the provision of medical care, on the other hand, the existing guidelines are a view of the health system, the State and society on their appearance in real clinical practice. At the same time, conducting clinical and economic research in the hospital allows to take into account the current strategic, organizational, financial, personnel aspects of a particular medical institution. The developed organizational and methodological model of the hospital assessment of health technologies describes the organizational aspects of health technologies assessment in the hospital, as well as the actual methodology of its implementation. The created methodology adapts the world experience of hospital assessment of health care technologies to the existing legislative, administrative, and personnel aspects of the work of medical institutions in the Russian Federation. Testing of the model in hospitals St. Petersburg demonstrated the possibilities and prospects of hospital assessment of health care technologies in Russian institutions, related to information support of management decisions on the introduction of new medical technologies (medicines, medical equipment, medical devices, etc.), taking into account the current strategic, organizational, financial, personnel aspects of a particular medical institution.

Keywords: hospital-based health technology assessment; pharmaco-economic analysis; organizational model

For citations:

Gomon YM. Hospital-based health technology assessment in Russian Federation: opportunities and prospects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:40-49. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-40-49.

Введение

Все системы здравоохранения сталкиваются с проблемами рационального распределения ограниченных ресурсов, с одной стороны, и постоянно растущих расходов в связи с появлением новых дорогостоящих медицинских технологий — с другой. Рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения и необходимость доступа к новым медицинским технологиям стали движущей силой развития оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) в мире.

В Европе имеется более чем 20-летний опыт проведения ОТЗ. Первое Национальное агентство ОТЗ было создано в Швеции в 1980-х годах и с тех пор многие страны последовали примеру Швеции в создании подобных агентств.

В 1985 году было создано международное Общество по оценке технологий в здравоохранении (ИСТАНС). Целью данной организации стало продвижение научных исследований, развитие образовательных программ, сотрудничества и обмена информацией о клинических и социальных последствиях внедрения медицинских технологий. Необходимость объединения усилий по совершенствованию методологии проведения исследований, обмену опытом с другими организациями, такими как ВОЗ и Всемирный банк, привели к созданию в 1993 году Международной сети агентств по оценке технологий здравоохранения (ИНАНТА) [1]. ИНАНТА в настоящее время включает 54 организации из 31 страны мира, в том числе 32 организации из 17 европейских стран. Членами ИНАНТА в основном являются государственные агентства, результатом деятельности которых являются создание методологии принятия решений на макро- (стратегический), мезо- (управленческом) и микро- (госпитальном) уровнях.

В 2004 году ИСТАНС была преобразована в международную организацию по оценке технологий здравоохранения (НТАi). НТАi — это глобальное научное и профессиональное сообщество, членами которого являются 59 стран мира.

Оценка технологий здравоохранения в РФ на государственном уровне осуществляется на основании Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», содержащего требования к проведению клинико-экономических исследований ЛС, а также интегральные шкалы комплексной оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов [2]. В рамках деятельности по разработке методологии оценки сравнительной клинической эффективности, безопасности и клинико-экономической целесообразности применения технологий в здравоохранении

ФГБУ ЦЭЭКМП созданы методические рекомендации, регулирующие вопросы проведения комплексной оценки лекарственных препаратов [3].

В то же время результаты данных исследований лишь отчасти применимы при принятии решений о возможности использования новых медицинских технологий на уровне медицинских учреждений, являющихся основным плацдармом для их использования. В РФ отсутствует методология проведения ОТЗ на уровне медицинских учреждений (так называемой «госпитальной ОТЗ»), основной целью которой является научно-обоснованная поддержка принятия решений руководителями учреждений о необходимости и экономической целесообразности внедрения технологий здравоохранения.

Создание структур для проведения ОТЗ на уровне учреждений здравоохранения обсуждается с конца 70-х годов (Mamana, 1979). Одним из первых госпитальных агентств ОТЗ в Европе является CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologies), основанное в 1982 году в одном из госпиталей Парижа (АРНР, Assistance Publique Hôpitaux de Paris) и представляющее собой первый пример госпитального агентства по оценке медицинских технологий. В настоящее время методология госпитальной ОТЗ существует в Канаде, США, Австралии и Европе.

В 2007 году при финансовой поддержке ЕС была создана международная организация AdHopHTA, целью которой является разработка методологии проведения госпитальной ОТЗ, подразумевающей выполнение мероприятий ОТЗ с позиций стационара для принятия их руководителями управленческих решений [<http://www.adhophta.eu/>]. Госпитальная ОТЗ включает в себя процессы и методы, используемые для подготовки отчетов «в» (силами сотрудников) и «для» (приводит к принятию управленческих решений) стационаров.

Госпитальная ОТЗ — это не только создание контекстно-специфического и методологически обоснованного отчета; это также способ организации деятельности по ОТЗ в стационаре, направленный на информационную поддержку управленческих решений, с учётом актуальных стратегических, организационных, финансовых, кадровых аспектов конкретного медицинского учреждения.

Цель

Создать и апробировать методологию проведения госпитальной ОТЗ в РФ.

Задачи

- Проанализировать литературные данные, содержащие информацию об опыте организации и проведения госпитальной ОТЗ в мире.

- Адаптировать международный опыт проведения госпитальной ОТЗ в РФ с учётом организационных, законодательных и других аспектов работы медицинских учреждений в РФ.
- Провести апробацию разработанной методологии посредством проведения госпитальной ОТЗ по созданной методологии.
- Осуществить внешнюю экспертизу разработанных методических рекомендаций специалистами в проведении ОТЗ.

Анализ литературы

Осуществлён поиск данных в базах Pubmed, EMBASE, Elibrary, Cyberleninka по поисковым запросам: [hospital-based health technology assessment], [госпитальная оценка технологий здравоохранения]. В анализ включались полнотекстовые литературные источники, посвящённые вопросам организации и проведения госпитальной ОТЗ. Получены данные о 217 литературных источниках.

Из анализа исключены 5 статей ввиду отсутствия доступа к полнотекстовой версии, 7 источников ввиду дубликации данных, 176 источников не соответствовали запросу по содержанию.

Таким образом, в анализ включено 29 литературных источников. Список источников приведён в Приложении 1.

Мировой опыт организации и проведения госпитальной ОТЗ

В настоящее время наиболее частой моделью организации проведения госпитальной ОТЗ является отделение госпитальной ОТЗ.

Характеристиками отделения госпитальной ОТЗ являются степень его формализации, специализации и интеграции (табл. 1), в соответствии с которыми форматами отделения ОТЗ могут быть независимая группа, независимое отделение, интегрированное универсальное отделение, интегрированное специализированное отделение. Формализация предполагает проведение ОТЗ в строгом соответствии с внутренним регламентом отделения. Специализация предполагает узкую специализацию каждого сотрудника, проводящего госпитальную ОТЗ, в том числе наличие отдельных стандартных операционных

процедур для оценки экономической эффективности использования лекарственных средств и медицинского оборудования. Интеграция предполагает наличие связи между отделением ОТЗ и другими подразделениями стационара, других медицинских учреждений, в том числе на региональном и национальном уровнях.

- **Независимая группа.** В работу подразделения включены сотрудники учреждения, осуществляющие свою деятельность по проведению ОТЗ вне основной занятости. Является организационно самым простым уровнем организации отделения госпитальной ОТЗ.
- **Интегрированное универсальное отделение.** Это подразделения небольшого размера, с ограниченным числом сотрудников, но которые способны вовлекать в свою деятельность необходимых участников, которые в рамках сотрудничества с университетами и исследовательскими центрами могут обеспечить дополнительные компетенции и необходимую рабочую силу.
- **Независимое отделение.** Отделения с высоким уровнем специализации и формализации, работающие независимо от национальных и региональных отделений ОТЗ.
- **Интегрированное специализированное отделение ОТЗ** — наивысший уровень организации отделения ОТЗ. Отделение встроено в структуру региональных и национальных отделений ОТЗ. Имеет высокий уровень формализации и специализации (например, отдельные специалисты имеют специализацию по оценке лекарственных средств, оценке медицинских приборов и т. д.).

Методология проведения госпитальной ОТЗ

Организационные аспекты проведения ОТЗ в учреждениях здравоохранения приведены в табл. 2.

Руководящие принципы проведения госпитальной ОТЗ представлены в табл. 3.

Из сведений, представленных в табл. 2 и 3, видно, что в мире накоплен значительный опыт проведения госпитальной ОТЗ прежде всего в отношении оценки экономической эффективности внедрения медицинских технологий, требующих использования медицинских приборов и оборудования. Чем выше

Таблица 1

Организационные модели отделения госпитальной ОТЗ (по ADhorHTA)

		Уровень интеграции	
		Низкий-средний	Средний-высокий
Уровень формализации и специализации	Не формализованное и не специализированное отделение	Независимая группа	Интегрированное универсальное отделение
	Формализованное и специализированное отделение	Независимое отделение	Интегрированное специализированное отделение

Таблица 2

Организационные аспекты работы отделения ОТЗ в стационаре (по ADhorHTA)

Организационный аспект	Варианты решения
Подчинение	Главный врач
Источники финансирования	1. Внешние (например, конкурсные гранты, контракт с государственными или частными организациями) — в большинстве случаев 2. Внутренний (из бюджета больницы) (реже)
Профессиональный состав отделения	1. Клиницисты, экономисты, организаторы здравоохранения — большинство случаев 2. То же самое, что и в пункте 1. плюс медсестры, биоинженеры и другие
Обучение	Посещение узкоспециализированных конференций, образовательных семинаров
Участие в работе отделения	Частичная занятость
Объект исследований (по частоте проведения от наибольшей к наименьшей)	<ul style="list-style-type: none"> • медицинские приборы • медицинское оборудование • диагностические тесты • процедуры (клинические и организационные) и лекарственные препараты
Вовлечение специалистов в процесс ОТЗ	1. Специалистами отделения ОТЗ с привлечением врачей-клиницистов 2. Делится между клиницистами (например, обзор литературы) и отделением ОТЗ (например, экономический анализ + надзор за работой клиницистов) 3. Врачами-клиницистами, при поддержке и контроле подразделения ОТЗ
Обеспечение прозрачности оценки	1. Внутренняя экспертиза — часто 2. Пошаговая (например, опубликованная или показанная клиницисту) 3. Внешняя экспертиза — реже
Распространение результатов исследования	1. Внутренняя (например, интранет — база данных: полный отчёт, тезисы или резюме оценки) — в большинстве случаев 2. Внешние (например, база данных, открытая для других больниц) — реже

Таблица 3

Руководящие принципы проведения госпитальной ОТЗ (по Sampietro-Colom L. с соавт., с изменениями)

Направление деятельности	Принцип
Процесс оценки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отчёт госпитальной ОТЗ должен чётко указывать свою цель и задачи, отражать контекст учреждения и учитывать информационные потребности лиц, принимающих решения. 2. Отчёт госпитальной ОТЗ должен быть выполнен систематически с использованием валидных методов и соответствующих инструментов таким образом, чтобы его можно было адаптировать к другим медицинским учреждениям. 3. Процесс госпитальной ОТЗ должен охватывать всё соответствующие заинтересованные стороны и проводиться беспристрастно и прозрачно, обеспечивая независимость и надлежащее информирование о его результатах заинтересованных сторон.
Руководство, стратегия и партнерство	<ol style="list-style-type: none"> 4. Назначение, видение и ценности подразделения госпитальной ОТЗ должны быть чётко определены и согласованы с общей стратегией деятельности стационара, что определяется и поддерживается руководителями подразделения. 5. Во главе подразделения госпитальной ОТЗ должен быть квалифицированный руководитель; необходимо создание коммуникационной политики/стратегии. 6. Необходимо разработка методологии дезинвестирования технологий здравоохранения. 7. Подразделения госпитальной ОТЗ должны быть готовы совершенствоваться в свете своего опыта и быть открытыми для обучения и инноваций. 8. Подразделения госпитальной ОТЗ должны сотрудничать с региональными, национальными и международными организациями ОТЗ. 9. Следует активно выявлять и поощрять коммуникации с ключевыми союзниками и партнерами учреждения.
Ресурсы	<ol style="list-style-type: none"> 10. Должна быть разработана чётко определенная кадровая политика и планы развития карьеры. 11. Финансовые ресурсы должны быть достаточными для покрытия оперативных расходов и обеспечения надлежащих условий работы.
Эффективность	<ol style="list-style-type: none"> 12. Следует измерять краткосрочное и среднесрочное внутреннее и внешнее воздействие работы отделения госпитальной ОТЗ. 13. Необходимо измерение долгосрочного воздействия деятельности отделений госпитальной ОТЗ на производительность стационара и здоровье населения.

уровень формализации отделения, тем более строго прописан регламент проведения экспертизы, требования к отчёту о проведении госпитальной ОТЗ.

Организация проведения госпитальной ОТЗ требует активного участия заинтересованных сотрудников учреждения с привлечением внешних экспертов, что повышает качество экспертизы.

Модель организации госпитальной ОТЗ в РФ

Организационная модель проведения госпитальной ОТЗ в РФ

В плане наиболее оптимальной организации отделения госпитальной ОТЗ в стационарах РФ может быть использована модель независимой группы или независимого интегрального универсального отделения на базе отделения клинической фармакологии.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» одной из функций кабинета врача-клинического фармаколога/отделения клинической фармакологии является «организация и проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных препаратов в целях рационального использования выделяемых финансовых средств» [4]. Основываясь на вышеуказанном Приказе, в проведение клинико-экономической оценки лекарственных средств врач-клинический фармаколог вовлекается в рамках своих должностных обязанностей. В то же время порядок оказания медицинской помощи не предполагает проведения клинико-экономических исследований других медицинских технологий (приборов и прочего оборудования). В этих случаях врач-клинический фармаколог может привлекаться к выполнению данных обязанностей во внеурочное время/по срочному договору.

Кроме врача-клинического фармаколога в рамках частичной занятости для осуществления госпитальной ОТЗ могут быть включены заинтересованные во внедрении медицинской технологии клиницисты (заведующие отделениями, старшие ординаторы), а также экономисты учреждения. С целью экспертизы качества отчётов возможно привлечение в качестве внешних экспертов главных внештатных специалистов региональных комитетов/министерств здравоохранения, руководителей профильных кафедр медицинских ВУЗов (рис. 1).

Финансирование проектов может осуществляться как на основе срочных трудовых договоров из бюджета учреждения, так и с привлечением средств заинтересованных лиц (производителей технологий здравоохранения), с обязательным указанием в отчёте о проведённой ОТЗ наличия конфликта интересов.

Первичное обучение, а также усовершенствование знаний сотрудников возможно в рамках циклового обучения на кафедрах клинической фармакологии или кафедрах организации здравоохранения ВУЗов, где организовано проведение таких циклов, а также в рамках тематических семинаров и конференций.



Рис. 1. Организационная модель проведения госпитальной ОТЗ

Методология проведения госпитальной ОТЗ в РФ

Целью проведения госпитальной ОТЗ является поддержка принятия решений руководителями учреждения о необходимости внедрения медицинских технологий. При этом крайне важно понимать, насколько технология подходит медицинскому учреждению в осуществлении поставленных задач и соответствует имеющимся ожиданиям. Таким образом, отчёт с результатами о проведённой ОТЗ должен содержать достаточную информацию для принятия решений.

Источники данных, которые могут быть использованы при проведении госпитальной ОТЗ

В соответствии с показаниями к применению медицинской технологии необходимо выбрать целевую популяцию пациентов, которым может быть оказана медицинская помощь с её применением. С этой целью могут быть использованы данные эпидемиологических исследований, данные кабинета медицинской статистики учреждения. При описании текущей практики ведения пациентов учитываются существующие стандарты оказания медицинской помощи, а также клинические рекомендации [5—7].

Описание медицинской технологии основывается на инструкции по медицинскому применению (для лекарственных средств), техническому паспорту (для медицинского оборудования и приборов) и другой сопроводительной документации. Необходимо указать текущую практику применения (текущий опыт применения технологии в учреждениях здравоохранения,

особенности в сравнении с существующими альтернативами и т. д.). Сведения о безопасности (частота нежелательных явлений (%), частота серьёзных нежелательных явлений (%)) указывается на основании литературных данных (рандомизированные клинические исследования (РКИ), мета-анализы РКИ).

Сведения об эффективности должны основываться на данных РКИ (мета-анализов РКИ, сетевых мета-анализов) (действенность технологии), а также данных реальной клинической практики (эффективность технологии). В качестве критерия эффективности могут быть выбраны чувствительность и специфичность для диагностических тестов, выживаемость, смертность, частота осложнений, а также экономические исходы — укорочение сроков госпитализации, снижение потребности в повторных оперативных вмешательствах, дополнительных диагностических тестах и т. д. — для лечебных медицинских технологий. Необходимо оценить качество проведённых РКИ, в случае необходимости синтеза информации возможно проведение мета-анализа (методология проведения описана, например, в «Методических рекомендациях по проведению мета-анализа ФГБУ ЦЭАКМП») [3].

При проведении клинико-экономического анализа учитывают только прямые затраты. Включают затраты на инвестиции в приобретение, установку оборудования, дополнительные затраты, связанные с необходимостью осуществления его технической поддержки, подготовки помещений к его установке, привлечение дополнительного персонала и его обучение и т. д.

Наиболее часто проводимый в ходе проведения госпитальной ОТЗ вариант клинико-экономического анализа — анализ «влияния на бюджет», рассчитываемый как произведение затрат на одного пациента на предполагаемую популяцию пациентов для всех существующих альтернатив. В ходе проведения анализа «влияния на бюджет» рассчитываются дополнительные или сэкономленные годовые затраты на одного пациента, общая дополнительная или сэкономленная стоимость для стационара.

Также возможно проведение анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность» как отношение затрат для альтернативных технологий к их эффективности/полезности. В случае если одна из технологий при большей стоимости является и более эффективной/полезной, проводится расчёт инкрементального показателя эффективности/полезности (ICER/ICUR), демонстрирующий размер дополнительных затрат на дополнительную единицу эффективности/полезности.

При расчёте затрат учитывают:

- Для лекарственных средств, входящих в перечень ЖНВЛП (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>), — максимальную зарегистрированную цену с 10 % НДС и предельной региональной торговой надбавкой [8], для ЛС, не входящих в список ЖНВЛП, — анализ данных фактических закупок за счёт государственных средств [9];
- Для оборудования и его технического сопровождения (установка, ремонт) — цену предложения дистрибьютора (производителя)/анализ данных фактических закупок за счёт государственных средств [9].

Необходимо указать возможные методы возмещения расходов: тариф ОМС согласно Генеральному тарифному соглашению, городские/федеральные квоты, наличный расчёт, иные источники возмещения [10].

В оценке правовых и организационных, а также других аспектов, связанных с внедрением новой технологии, может быть учтено мнение сотрудников учреждения, выбранных в качестве экспертов. Пример 9-балльного опросника, который может быть применён при проведении внутренней экспертизы, представлен в табл. 4.

В табл. 5 представлены основные вопросы, которые должны быть освещены в отчёте госпитальной ОТЗ, а также возможные источники данных.

Таблица 4

Пример опросника для внутренних экспертов в случае проведения качественной оценки аспектов, связанных с внедрением новой технологии (по *Miniati R. с соавт.*)

Клиническая эффективность	
Безопасность: у пациента не разовьются нежелательные явления при использовании новой технологии	Не согласен/Согласен
Клинические преимущества: имеются научные обоснования о большей эффективности и действенности новой медицинской технологии	Не согласен/Согласен
Влияние на пациента: новая технология имеет преимущества в плане этических, психологических аспектов, а также в аспектах, связанных с качеством жизни пациента	Не согласен/Согласен
Доступная доказательная база экономической эффективности: имеются недавно проведённые, высококачественные исследования экономической эффективности новой технологии	Не согласен/Согласен
Время заболевания	
Воздействие на пациента: ноша заболевания (частота встречаемости в популяции, качество жизни пациентов (QALYs, DALYs))	Не согласен/Согласен

Аспекты медицинской технологии, информация о которых должна быть предоставлена в рамках проведения госпитальной ОТЗ, а также возможные источники данных (EUnetHTA Core Model, 2015, ADhorHTA, Foglia E. *с соавт.*, с изменениями) [11—13]

Аспекты	Детали	Измерение
Актуальность проблемы и текущая практика применения медицинской технологии	Целевая популяция пациентов, целевая патология, настоящая клиническая практика ведения пациентов с данной патологией	На основании литературных данных
Медицинская технология	Особенности медицинской технологии в сравнении с существующими альтернативами	Инструкция по медицинскому применению, технический паспорт прибора и другая сопроводительная документация
Безопасность	Безопасность для пациентов и персонала, окружающей среды, система управления рисками безопасности	На основании литературных данных
Клиническая эффективность	Заболеваемость, смертность, взаимосвязь между проведением исследования и последующей тактикой ведения пациента, качество жизни, удовлетворенность пациента, безопасность пациента, точность теста, соотношение «риск-польза», качество доказательств	Действенность — на основании РКИ (литературные данные), мета-анализов, сетевых мета-анализов (литературные данные или проведенных самостоятельно) Эффективность — оценка в условиях реальной практики (данные RWD)
Стоимость и экономический анализ	Использование ресурсов здравоохранения, измерение и оценка исходов и затрат, оценка неопределённости и гетерогенности, валидизация модели, перспективы для стационара	Анализ минимизации затрат — сравнение технологических затрат для равноэффективных стратегий с учётом всех прямых затрат и, по возможности, косвенных (чем ниже экономическая ценность, тем эффективнее технология); Анализ затрат-эффективность, затраты-польза , рассчитанные как частное затрат и значений критерия эффективности; Анализ «влияния на бюджет» — произведение размеров целевой популяции и затрат (с учётом либо прекращения, либо дополнительных затрат, сравнивая по крайней мере два различных сценария)
Организационные аспекты	Место в структуре оказания медицинской помощи	Количественный эффект в затратах, связанных с внедрением медицинской технологии в клиническую практику (дополнительный персонал, необходимость его обучения, дополнительного оборудования, помещений и т. д.); Качественный эффект с использованием 7 (9)-балльного опросника (измерение от «категорически не согласен» до «полностью согласен» для сотрудников учреждения, выбранных в качестве экспертов (чем выше средний показатель, тем предпочтительнее технология) как в краткосрочном (12-месячном), так и в долгосрочном (36-месячном) периоде
Правовые аспекты	Равнодоступность медицинской помощи, безопасность личных данных, регулирование рынка услуг	Оценка с помощью 7 (9)-балльного опросника (измерение от «категорически не согласен» до «полностью согласен») для сотрудников учреждения, выбранных в качестве экспертов, направленная на ранжирование переменных, связанных с правовым, социальным и этическим измерением, с использованием (чем выше значение показателя, тем лучше технология)
Стратегические аспекты	Перспективы развития технологии, конкуренция, престиж, вопросы взаимодействия с другими медицинскими организациями	

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; RWD — данные реальной клинической практики.

Апробация методологии проведения госпитальной ОТЗ

Проведение госпитальной ОТЗ согласно указанной методологии внедрено в практику СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России.

В рамках апробации проведено 15 клинико-экономических исследований.

Внешняя экспертиза методологии проведения госпитальной ОТЗ

Проект методических рекомендаций получил одобрение Ассоциации клинических фармакологов России в 2019 году и рекомендован к принятию на очередном съезде клинических фармакологов России.

Заключение

Таким образом, в рамках адаптации модели проведения госпитальной ОТЗ в РФ сформулированы следующие положения:

- целью госпитальной ОТЗ является информационная поддержка управленческих решений о внедрении новых медицинских технологий (лекарственных средств, медицинского оборудования, медицинских приборов и т. д.), с учётом актуальных стратегических, организационных, финансовых, кадровых аспектов конкретного медицинского учреждения;
- проведение госпитальной ОТЗ осуществляется в рамках отделений госпитальной ОТЗ или

независимых групп, сформированных руководителем учреждения для решения конкретных вопросов;

- основанием для принятия решения о внедрении медицинской технологии служит отчёт о проведенном клинико-экономическом исследовании, осуществленный с позиций стационара, т. е. с учётом всех затрат, которые потребуются стационару для внедрения технологии (в том числе прямых немедицинских — организационных, кадровых и т. д.);
- данные предоставляются в виде формализованного отчёта, содержащего информацию о проведённых исследованиях «затраты-эффективность», «затраты-полезность», анализ «влияния на бюджет»;
- оценка клинико-экономической эффективности медицинской технологии осуществляется либо на основании проспективного или ретроспективного исследования (в том числе с учётом данных отделения медицинской статистики), либо с помощью математического моделирования на основании ранее проведённых рандомизированных клинических исследований/их мета-анализов, прагматических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов

Участие авторов. Гомон Ю. М. — анализ литературных данных, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гомон Юлия Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Gomon Yulia

Corresponding author

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Литература / References

1. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Электронный доступ: <http://www.inahta.org/>
2. Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». — Электронный документ: <http://government.ru/docs/14540/> [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 #871 "Ob utverzhdenii pravil formirovaniya perechey lekarstvennih preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimalnogo assortimenta lekarstvennih preparatov, neobhodimih dlya okazaniya medicinskoj pomosci". — Access: <http://government.ru/docs/14540/> (In Russ.)]
3. Методические рекомендации по проведению оценки технологий здравоохранения ФГБУ ЦЭКММП. — Электронный документ. — Доступ: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu ocenki tehnologiy zdravooxraneniya FGBU CEKMP. — Access: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> (In Russ.)]
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». Электронный документ <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomosci-po-profilyu-klinicheskaya-farmakologiya> [Priказ Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 02.11.2012 #575n "Ob utverzhdenii poryadka okazaniya medicinskoj pomosci po profilju "klinicheskaya farmakologiya". — Access: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomosci-po-profilju-klinicheskaya-farmakologiya> (In Russ.)]
5. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Электронный документ: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>. [Federalniy zakon ot 21.11.2011 #323 "Ob osnovah ohrany zdoroviya grazhdan v RF". — Access: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>. (In Russ.)]
6. Клинические рекомендации. Электронный документ: <https://www.cr.rosminzdrav.ru>. [Klinicheskie rekomendacii. — Access: <https://www.cr.rosminzdrav.ru> (In Russ.)]

Приложение 1

Список источников литературы, включённых в анализ

1. Almeida ND, Mines L, Nicolau I, Sinclair A, Forero DF, Brophy JM, Mayo N, Dendukuri N. A Framework for Aiding the Translation of Scientific Evidence into Policy: The Experience of a Hospital-Based Technology Assessment Unit. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019 Jan;35(3):204-211. DOI: 10.1017/S0266462319000254
2. Attieh R, Gagnon MP. Implementation of local/hospital-based health technology assessment initiatives in low- and middle-income countries. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28(4):445-51. DOI: 10.1017/S026646231200058X
3. Cicchetti A, Iacopino V, Coretti S, Fiore A, Marchetti M, Sampietro-Colom L, Kidholm K, Wasserfallen JB, Kahveci R, Halmesm?ki E, Rosenm?ller M, Wild C, Kivet RA. Toward a contingency model for hospital-based health technology assessment: evidence from ADHOPHTA project. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018 Jan;34(2):205-211. DOI: 10.1017/S0266462318000119
4. Colicchio TK, Facelli JC, Del Fiore G, Scammon DL, Bowes WA 3rd, Narus SP. Health information technology adoption: Understanding research protocols and outcome measurements for IT interventions in health care. *J Biomed Inform*. 2016 Oct;63:33-44. DOI: 10.1016/j.jbi.2016.07.018
5. Demirdjian G. A 10-year hospital-based health technology assessment program in a public hospital in Argentina. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Jan;31(1-2):103-10. DOI: 10.1017/S0266462315000124
6. Dutot C, Mercier G, Borget I, de Sauvebeuf C, Martelli N. Hospital-based health technology assessment for the adoption of innovative medical devices within French hospitals: opportunities and challenges for industry. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):297-302. DOI: 10.1017/S0266462317000368
7. Foglia E, Lettieri E, Ferrario L, Porazzi E, Garagiola E, Pagani R, Bonfanti M, Lazzarotti V, Manzini R, Masella C, Croce D. Nechnology assessment in

7. Стандарты оказания медицинской помощи. Электронный документ: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomosci> [Standarty okazaniya medicinskoj pomosci. — Access: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomosci> (In Russ.)]

8. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. Электронный документ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72112554/> [Predelnie razmeri optovih nadbavok i predelnie razmeri roznichnih nadbavok k cenam na zhizненно neobhodimie i vazhneishie lekarstvennie preparaty, ustanovkennie v sub'ektah RF". — Access: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72112554/> (In Russ.)]

9. Единая информационная система в сфере закупок. Электронный документ: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> [Edinaya informacionnaya sistema v sfere zakupok. — Access: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (In Russ.)]

10. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов. (Электронный документ). — Доступ: <http://static.government.ru/media/files/Yyi7zVAG88B1PKbJSYZA4Z4ByzaofHwe.pdf> [Postanovlenie Pravitel'stva ot 10.12.2018 #1506 "O Programme gosudarstvennih garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomosci na 2019 i planoviy period 2020 i 2021 godov. — Access: <http://static.government.ru/media/files/Yyi7zVAG88B1PKbJSYZA4Z4ByzaofHwe.pdf> (In Russ.)]

11. Foglia E, Lettieri E, Ferrario L, et al. Nechnology assessment in hospitals: lessons learned from an empirical experiment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):288-296. DOI: 10.1017/S0266462317000356

12. Cicchetti A, Iacopino V, Coretti S, et al. Toward a contingency model for hospital-based health technology assessment: evidence from ADHOPHTA project. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018 Jan;34(2):205-211. DOI: 10.1017/S0266462318000119

13. Sampietro-Colom L, Lach K, Cicchetti A, et al. The AdHOPHTA handbook: a handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA) [Электронный ресурс]. — European Commission, 2015. — Режим доступа: <http://www.adhophta.eu/handbook>.

hospitals: lessons learned from an empirical experiment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):288-296. DOI: 10.1017/S0266462317000356

8. Gagnon MP, Desmartis M, Poder T, Witteman W. Effects and repercussions of local/hospital-based health technology assessment (HTA): a systematic review. *Syst Rev*. 2014 Oct 28;3:129. DOI: 10.1186/2046-4053-3-129

9. Gagnon MP. Hospital-based health technology assessment: developments to date. *Pharmacoeconomics*. 2014 Sep;32(9):819-24. DOI: 10.1007/s40273-014-0185-3

10. Grenon X, Pinget C, Wasserfallen JB. Hospital-based health technology assessment (HB-HTA): A 10-year survey at one unit. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(3):116-21. DOI: 10.1017/S0266462316000258

11. Halmesm?ki E, Pasternack I, Roine R. Hospital-based health technology assessment (HTA) in Finland: a case study on collaboration between hospitals and the national HTA unit. *Health Res Policy Syst*. 2016 Apr 5;14:25. DOI: 10.1186/s12961-016-0095-2

12. Kahveci R, Koç EM, Küçük EÖ. Health technology assessment in Turkey. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(3):402-408. DOI: 10.1017/S0266462317000289

13. Koshbayeva L, Hailey D, Kurakbaev K, Tsoy A, Zhuzhanov O, Donbay A, Kumar A, Nadyrov K. Implementation of health technology assessment work in a hospital in Kazakhstan. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(1-2):78-80. DOI: 10.1017/S0266462316000076

14. Martelli N, Devaux C, van den Brink H, Billaux M, Pineau J, Prognon P, Borget I. Harmonizing health technology assessment practices in university hospital: to what extent is the mini-HTA model suitable in the French context? *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):307-314. DOI: 10.1017/S0266462317000393

15. Martelli N, Hansen P, van den Brink H, Boudard A, Cordonnier AL, Devaux C, Pineau J, Prognon P, Borget I. Combining multi-criteria decision analysis and mini-health technology assessment: A funding decision-support tool for medical devices in a university hospital setting. *J Biomed Inform.* 2016 Feb;59:201-8. DOI: 10.1016/j.jbi.2015.12.002
16. Martelli N, Lelong AS, Prognon P, Pineau J. Hospital-based health technology assessment for innovative medical devices in university hospitals and the role of hospital pharmacists: learning from international experience. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013 Apr;29(2):185-91. DOI: 10.1017/S0266462313000019
17. Martelli N, Puc C, Szwarcensztein K; participants of Giens XXXII, Round Table No. 4, Beuscart R, Coulonjou H, Degrossat-Théas A, Dutot C, Epis de Fleurian AA, Favrel-Feuillade F, Hounliasso I, Lechat P, Luigi E, Mairiot L, Nguyen T, Piazza L, Roussel C, Vienney C. Hospital-based health technology assessment in France: A focus on medical devices. *Therapie.* 2017 Feb;72(1):115-123. DOI: 10.1016/j.therap.2017.01.002
18. Miniati R, Cecconi G, Frosini F, Dori F, Regolini J, Iadanza E, Biffi Gentili G. Hospital-based expert model for health technology procurement planning in hospitals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:3504-7. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944378
19. Miniati R, Frosini F, Cecconi G, Dori F, Gentili GB. Development of sustainable models for technology evaluation in hospital. *Technol Health Care.* 2014;22(5):729-39. DOI: 10.3233/THC-14084
20. Mohtasham F, Majdzadeh R, Jamshidi E. Hospital-based health technology assessment in Iran. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017 Jan;33(4):529-533. DOI: 10.1017/S0266462317000654
21. Nunes AA, de Mello LM, Ana LW, Marques PM, Dallora ME, Martinez EZ, Pazin Filho A, Coelho EB. Evaluation and incorporation of health technologies: process and methodology adopted by a high-complexity care university. *Cad Saude Publica.* 2013 Nov;29 Suppl 1:S179-86.
22. Ølholm AM, Kidholm K, Birk-Olsen M, Christensen JB. Hospital managers need for information on health technology investments. *Int J Technol Assess Health Care.* 2015;31(6):414-25. DOI: 10.1017/S0266462315000665
23. Pereira CCA, Rabello RDS, Elias FTS. Hospital-based health technology assessment in Brazil: an overview of initial experiences. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017 Jan;33(2):227-231. DOI:10.1017/S0266462317000459
24. Poder TG, Bellemare CA, Bédard SK, Fiset JF, Dagenais P. Impact of health technology assessment reports on hospital decision makers — 10-year insight from a hospital unit in Sherbrooke, Canada: impact of health technology assessment on hospital decisions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018 Jan;34(4):393-399. doi: 10.1017/S0266462318000405
25. Poder TG, Bellemare CA. Importance of contextual data in producing health technology assessment recommendations: a case study. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018 Jan;34(1):63-67. DOI: 10.1017/S0266462317004469
26. Ritrovato M, Faggiano FC, Tedesco G, Derrico P. Decision-Oriented Health Technology Assessment: One Step Forward in Supporting the Decision-Making Process in Hospitals. *Value Health.* 2015 Jun;18(4):505-11. DOI: 10.1016/j.jval.2015.02.002
27. Sampietro-Colom, L., Lach, K., Cicchetti, A., et al. The AdHopHTA handbook: a handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA) [Электронный ресурс]. — European Commission, 2015. — Режим доступа: <http://www.adhophta.eu/handbook>.
28. Tal O, Booch M, Bar-Yehuda S. Hospital staff perspectives towards health technology assessment: data from a multidisciplinary survey. *Health Res Policy Syst.* 2019 Jul 23;17(1):72. DOI: 10.1186/s12961-019-0469-3
29. Verbeek J, Hilgsmann M, Cicchetti A, Marchetti M. Sharing and collecting hospital-based health technology assessment reports internationally: is an extensive participation of stakeholders realistic? *Int J Technol Assess Health Care.* 2018 Jan;34(5):527-534. DOI: 10.1017/S0266462318000570

Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии — результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики

Дерюшкин В. Г.¹, Тернавский А. П.², Ульянова Е. А.¹, Гацура С. В.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

² — ГБУЗ «ГБУЗ ГП №175 ДЗМ», Москва

Аннотация. В структуре болезней органов дыхания во всём мире Российская Федерация не является исключением: внебольничная пневмония занимает второе место среди взрослого населения. Обращаясь к статистическим данным, стоит отметить, что заболеваемость внебольничной пневмонией в нашей стране на декабрь 2018 года увеличилась на 19,1 % по сравнению с 2017 годом. По-прежнему не теряет актуальности задача своевременной диагностики и правильного выбора лекарственных препаратов для лечения внебольничной пневмонии. Авторы статьи обратились к проблеме рационального выбора антимикробных препаратов при амбулаторном лечении данного заболевания. Целью работы стала оценка структуры и рациональности выбора антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии врачами первичного звена государственных поликлиник г. Москвы. Было проведено двухэтапное одноцентровое фармакоэпидемиологическое исследование. В опросе участвовали 45 врачей первичного звена, средний возраст респондентов составил $48,5 \pm 13,2$ года, а врачебный стаж — $22,7 \pm 13,6$ года. Также проводилась выкопировка данных из амбулаторных карт пациентов, получавших антибиотикотерапию при внебольничной пневмонии. По результатам анкетирования лидерами предпочтений респондентов являются бета-лактамы — амоксициллин/клавуланат (49,0 %), за которым следуют амоксициллин (25,5 %) и цефалоспорины (15,7 %). Анализ реальной клинической практики даёт иную картину: здесь цефалоспорины сравниваются по частоте назначения с комбинацией амоксициллина с клавуланатом, который достоверно теряет в популярности, как и собственно амоксициллин. По данным аналогичного опроса 233 московских врачей первичного звена, проведённого одним из соавторов в 2013-2014 гг., полученные результаты в целом совпадают — доля комбинации амоксициллин/клавуланат тогда составила 43,6 % рекомендаций в общем массиве. Таким образом, первоначальный выбор антимикробных препаратов для амбулаторной терапии внебольничной пневмонии в большинстве случаев не соответствует действующим клиническим рекомендациям. Врачи склонны сразу назначать антимикробную терапию второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже — фторхинолоны), недооценивая макролиды и практически пренебрегая доксициклином. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей — неэффективности амбулаторной антимикробной терапии внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; рациональная фармакотерапия; антимикробный препарат; фармако-эпидемиология; общая врачебная практика.

Для цитирования:

Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии — результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.50-54. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.

The choice of antibiotic for community-acquired pneumonia — the results of a survey of doctors and an analysis of real outpatient practice

Deriushkin VG¹, Ternavskii AP², Ulyanova EA¹, Gatsura SV¹

¹ — A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow

² — GBUZ «GBUZ GP No. 175 DZM», Moscow

Abstract. Community-acquired pneumonia (CAP) remains an urgent problem in the structure of infectious diseases worldwide including the Russian Federation. According to medical statistics the incidence rate of CAP increased by 19.1 % by December 2018 as compared to year 2017. The authors addressed the problem of rational choice of antimicrobial agents (AMAs) for outpatient treatment of this disease. The aim was to assess structure and rationality of choice of AMAs for outpatient treatment of CAP by primary care physicians in municipal outpatient clinics in Moscow. A two-stage single-center pharmacoepidemic study was conducted. The survey involved 45 primary care physicians with average age 48.5 ± 13.2 years and medical experience 22.7 ± 13.6 years. Relevant information was also copied out from 650 ambulatory records of patients receiving AMs for CAP.

According to the results of our survey the leaders of the respondents' preferences are beta-lactam antibiotics — amoxicillin/clavulanate (49.0 %) followed by amoxicillin (25.5 %) and cephalosporins (15.7 %). Analysis of real clinical practice brings different picture: cephalosporins become comparable to amoxicillin/clavulanate in terms of frequency of administration, The latter significantly loses popularity, as does amoxicillin as monotherapy. These data match with similar survey of 233 Moscow primary care physicians conducted earlier in 2013-2014 by one of the authors where amoxicillin/clavulanate accounted for 43.6 % of total AMAs recommendations. Thus, the initial choice of AMAs for outpatient treatment of CAP in most cases does not comply with current clinical guidelines. Physicians tend to start initial outpatient management of CAP with second-line AMAs (amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, less commonly fluoroquinolones), underestimating macrolides and almost neglecting doxycycline. These circumstances result in unwarranted increase in drug load on the patient, decrease in safety of treatment and ineffectiveness of antimicrobial therapy in case if CAP is caused by atypical pathogens.

Keywords: community-acquired pneumonia; rational pharmacotherapy; antimicrobial drug; pharmacoepidemiology; general medical practice

For citations:

Deriushkin VG, Ternavskii AP, Ulyanova EA, Gatsura SV. The choice of antibiotic for community-acquired pneumonia — the results of a survey of doctors and an analysis of real outpatient practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:50–54. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.

Введение

Внебольничная пневмония (ВБП) до настоящего времени остается актуальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всём мире [1–3]. В частности, заболеваемость в 2018 году в нашей стране составила 492,2 на 100 тыс. населения и по сравнению с 2017 годом увеличилась на 19,1 % [4], а смертность от этого заболевания продолжает оставаться ведущей причиной в структуре смертности от инфекционных заболеваний [5]. Все это подчеркивает важность проблемы оказания медицинской помощи при ВБП и указывает на то, что вопросы её лечения заслуживают детального и разностороннего рассмотрения.

ВБП по праву относят к одной из наиболее частых бактериальных инфекций в первичном звене здравоохранения. В отсутствие показаний к госпитализации диагностика этого заболевания и дальнейшее лечение пациента с ВБП проводятся в амбулаторных условиях врачом-терапевтом участковым или врачом общей практики. Очевидно, что рациональная антимикробная терапия, основанная на принципах доказательной медицины, является залогом успеха скорейшего выздоровления пациента и возвращения его трудоспособности.

Современные подходы к выбору антимикробного препарата (АМП) при ВБП изложены в соответствующих клинических рекомендациях и детально рассмотрены в недавно опубликованной статье профессора *Синопальникова А.И.* [5]. Тем не менее, антибактериальная терапия, к которой в таких случаях обращаются практикующие врачи, подчас далека от оптимальной и не отвечает критериям эффективности и безопасности пациента [6]. К сожалению, то же можно отметить в отношении выпускников медицинских вузов, ещё не приступивших к самостоятельной врачебной деятельности [7].

Текущая модернизация первичного звена здравоохранения требует усиления внимания к качеству ме-

дицинской помощи, поэтому изучение и анализ выбора АМП для эмпирической терапии при таком частом и серьёзном заболевании, как ВБП, несомненно полезны для совершенствования оказания медицинской помощи населению в амбулаторных условиях.

Настоящее исследование было проведено с целью оценки структуры и рациональности выбора АМП для амбулаторного лечения ВБП врачами первичного звена государственных поликлиник г. Москвы.

Методы

Дизайн настоящего одноцентрового фармакоэпидемиологического исследования предусматривал 2 этапа его проведения.

На первом этапе в январе 2019 г. был проведён анонимный добровольный опрос 45 врачей первичного звена одной из крупных городских поликлиник ВАО г. Москвы, направленный на выявление предпочтений в выборе АМП при нетяжёлой ВБП. В выборке преобладали женщины (88,9 %), средний возраст респондентов составил $48,5 \pm 13,2$ года, а врачебный стаж — $22,7 \pm 13,6$ года.

Участникам исследования было предложено от руки указать название рекомендуемого препарата для амбулаторных приёмов при документированной пневмонии, протекающей с субфебрильной температурой ($37,3\text{ }^{\circ}\text{C}$) и надсадным малопродуктивным кашлем у молодого, ранее здорового мужчины 35 лет.

Кроме того, респонденты оценили свою уверенность в собственном владении достаточными для успешной практической работы фармакотерапевтическими навыками по 10-балльной лайкертоподобной шкале в диапазоне от 1 (совершенно не уверен) до 10 (уверен абсолютно).

Второй этап предусматривал ретроспективный анализ выкопировочных данных из амбулаторных карт 650 пациентов в возрастном диапазоне 18-65 лет (59,4 % женщин), получавших АМП по поводу ВБП.

Средний возраст пациента составил $39,8 \pm 16,8$ года. Отбор случаев производили методом сплошной выборки по шифру J18 МКБ10 с помощью ЕМИАС в 4 филиалах московской городской поликлиники, где работали ранее опрошенные врачи, в период с 2018 по 2019 год включительно.

На обоих этапах оценивали рациональность выбора АМП на основании актуальных Клинических алгоритмов ведения пациентов Департамента здравоохранения г. Москвы [4], структуру массива назначенных препаратов, долю их назначения по международным непатентованным наименованиям (МНН). Также был проведён сравнительный анализ результатов опроса врачей и объективных данных реальной клинической практики.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 12» (StatSoft, США). Данные были представлены в виде абсолютных величин, на основании которых рассчитывались средние величины \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), для сопоставления частот выбора отдельных АМП при анкетировании и выкопировке использовали критерий χ^2 Пирсона, взаимосвязь между врачебным стажем и уверенностью респондентов в собственной фармакотерапевтической компетентности оценивали с помощью расчёта коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Суммарно 45 респондентов назвали 51 АМП для назначения в предложенной ситуации, но последующий анализ 650 амбулаторных карт выявил приверженность врачей к монотерапии при внебольничной пневмонии, не требующей госпитализации.

Основные результаты проведённого исследования обобщены в приведённой ниже таблице. В первых двух строках таблицы расположены АМП, рекомендованные Клиническими алгоритмами в качестве средств первого выбора для амбулаторной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии [8].

По результатам анкетирования лидерами предпочтений респондентов являются бета-лактамы антибиотиков — амоксициллин/клавуланат (49,0 %), за которым следуют амоксициллин (25,5 %) и цефалоспорины (15,7 %). На АМП других групп приходится менее 10 % от названных лекарственных препаратов.

Анализ реальной клинической практики даёт иную картину: здесь цефалоспорины сравниваются по частоте назначения с комбинацией амоксициллина с клавуланатом, который достоверно теряет в популярности, как и собственно амоксициллин (см. табл.). Лидирующее положение в этой группе занял цефтриаксон, уступая в общем рейтинге АМП лишь фиксированной комбинации амоксициллина с клавуланатом (20,2 и 28,0 % соответственно, $\chi^2 = 10,95$, $p = 0,0009$) При анализе амбулаторных карт фторхинолоны назначаются пациентам приблизительно с той же частотой, что макролиды (14,0 и 15,5 % соответственно), что достоверно превышает показатели, полученные при анкетировании этих же врачей.

Приведённые выше данные также свидетельствуют о том, что процент назначений, соответствующих действующим в г. Москве рекомендациям (п.1 + п.2), достоверно не различался как при анкетировании, так и по выкопировочным данным (31,4 и 28,6 % соответственно; $df=1$, $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,675$).

Несмотря на то, что доля АМП для парентерального введения (цефтриаксон + цефепим) при опросе была видимо ниже, чем в реальной амбулаторной практике (11,8 и 20,2 % соответственно), эти различия уровня достоверности не достигли ($df=1$, $\chi^2 = 2,12$, $p = 0,146$).

Частота использования врачами МНН при выборе АМП оказалась практически одинаковой как при анкетировании, так и по данным медицинской документации — 33,3 и 35,4 % соответственно.

Уровень самооценки собственной фармакотерапевтической компетентности колебался в диапазоне от 2 до 10 баллов, составив в среднем $7,4 \pm 1,8$ из 10 возможных, причём сколько-нибудь значимой взаимосвязи этого показателя с профессиональным стажем респондентов выявлено не было ($r = -0,012$).

Таблица

Сравнительная характеристика выбора АМП врачами первичного звена по результатам анкетирования и выкопировочным данным

№ п/п	Препарат	Анкетирование N (%)	Выкопировка N (%)	Попарная оценка различий (χ^2 Пирсона при $df=1$)
1	Амоксициллин	13 (25,5)	85 (13,1)	$\chi^2 = 6,06$, $p = .014$
2	Макролиды	3 (5,9)	101 (15,5)	$\chi^2 = 3,49$, $p = .062$
3	Амоксициллин/клавуланат	25 (49,0)	182 (28,0)	$\chi^2 = 10,04$, $p = .002$
4	Цефалоспорины	8 (15,7)	187 (28,8)	$\chi^2 = 4,03$, $p = .045$
5	Фторхинолоны	2 (3,9)	91 (14,0)	$\chi^2 = 4,17$, $p = .041$
6	Доксициклин	—	4 (0,6)	—
Итого:	51 (100)	650 (100)	—	

Обсуждение

Из представленных выше данных следует, что лишь около 30 % назначений АМП при амбулаторном лечении ВБП соответствуют актуальным для столичных врачей первичного звена рекомендациям, причём эта цифра оказалась верной как по результатам опроса, так и при анализе выкопировочных карт. По результатам анкетирования безусловным лидером оказалась фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат (49,0 %), что незначительно отличается от результатов проведённого нами в 2013-2014 гг. аналогичного опроса 233 московских врачей-терапевтов, где доля этого препарата составила 43,6 % рекомендаций в общем массиве АМП [9]. Здесь уместно отметить, что предложенная респондентам клиническая ситуация подразумевает выбор АМП, активного в отношении атипичных возбудителей — *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, природно резистентных ко всем бета-лактамам антибиотикам. Кстати, опрошенные нами респонденты в среднем достаточно высоко оценивали свои фармакотерапевтические навыки.

Анализ реальной клинической практики даёт нам иную картину: комбинация амоксициллин/клавуланат вытесняется цефалоспоридами и фторхинолонами (см. табл.), причём различия в частоте выбора этих АМП в сравнении с анкетированием носят статистически значимый характер. Анализируя полученные различия, можно предположить, что при непосредственном контакте с пациентом и его родственниками врачи склонны назначать с их точки зрения более «сильные» АМП (цефалоспорины и фторхинолоны) в ущерб эффективности и безопасности амбулаторной антимикробной терапии ВБП. Возможно, что именно фактор давления со стороны больного и его окружения побуждает врача первичного звена на практике чаще прибегать к парентеральному назначению АМП, которое более уместно в условиях стационара. Впрочем, аналогичная тенденция была выявлена в недавнем исследовании, проведённом в г. Иваново на 121 амбулаторном пациенте с ВБП, где самым популярным АМП также был цефтриаксон (30,6 %), а на долю макролидов пришлось 7,4 % всех назначений [10].

Уместно также отметить, что необоснованное использование АМП второго эшелона с учётом доступности для приобретения населением в аптеках города, несмотря на вступивший в силу запрет на их безрецептурный отпуск, может вести к развитию резистентности микроорганизмов во внебольничных условиях.

Безусловно, результаты опроса 45 врачей одной, даже крупной медицинской организации не дают оснований судить о мнении всего корпуса врачей пер-

вичного звена г. Москвы, однако приведённые выше данные наших ранних исследований на более масштабной выборке терапевтов московских поликлиник однозначно свидетельствуют о более широком характере обсуждаемой проблемы.

Заключение

Таким образом, первоначальный выбор АМП для амбулаторной терапии ВБП в большинстве случаев не соответствует действующим клиническим рекомендациям. Врачи склонны сразу назначать АМП второй линии (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, реже — фторхинолоны), недооценивая макролиды и практически пренебрегая доксициклином. Эти обстоятельства приводят к необоснованному увеличению лекарственной нагрузки на пациента, снижению безопасности, а при наличии атипичных возбудителей — эффективности амбулаторной антимикробной терапии ВБП. Кроме того, назначение каждому пятому амбулаторному больному антибиотиков в инъекционной форме влечёт за собой дополнительные риски и повышает расходы на лечение.

Обращает на себя внимание недостаточно полный уровень знаний врачей первичного звена клинических особенностей нетяжёлой ВБП, которая может быть вызвана *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, что выражается в выборе заведомо неэффективных АМП по данным анкетирования. Вероятно, эту тенденцию можно экстраполировать и на реальную медицинскую помощь, оказываемую населению в амбулаторных условиях.

В заключение следует отметить, что обучение врачей первичного звена рациональному выбору АМП для амбулаторной терапии ВБП пока остается актуальной задачей, требующей целенаправленных усилий со стороны как клинических фармакологов и пульмонологов поликлиник, так и системы последипломного образования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Тернавский А.П. — сотрудник ГБУЗ «ГБУЗ ГП № 175 ДЗМ», Москва, где и проводилась исследование, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данного исследования.

Участие авторов. Дерюшкин В.Г. — разработка концепции исследования, проведение исследования, расчёты, написание и редактирование текста рукописи; Гацура С.В. — разработка концепции исследования, расчёты, моделирование, написание текста; Тернавский А.П. — редактирование текста рукописи; Ульянова Е.П. — разработка концепции исследования, редактирование текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дерюшкин Владимир Геннадьевич
 Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvg@koziz.ru
 ORCID ID: 0000-0001-5218-8648
 SPIN-код: 8227-1396

магистр государственного и муниципального управления, преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Тернавский Алексей Петрович

Главный врач ГБУЗ «ГБУЗ ГП №175 ДЗМ», Москва

Ульянова Елена Александровна

SPIN-код: 8760-2508

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Гацуря Сергей Владимирович

ORCID ID: 0000-0002-1513-5149

SPIN-код: 5022-0035

д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Deriushkin Vladimir

Corresponding author

e-mail: dvg@koziz.ru
 ORCID ID: 0000-0001-5218-8648
 SPIN code: 8227-1396

MPA, lecturer Department of Public Health and Health A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow

Ternavskii Aleksei

Head doctor of GBUZ «GBUZ GP No. 175 DZM», Moscow

Ulianova Elena

SPIN code: 8760-2508

MD, Candidate of Medical Sciences assistant professor Department of Therapy No. 1 A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow

Gatsura Sergey

ORCID ID: 0000-0002-1513-5149

SPIN code: 5022-0035

MD, DrSci, Professor Department of Therapy No. 1 A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow

Литература / References

1. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. // *Практическая пульмонология*. — 2018. — №3. — С.8-12. [Rachina S.A., Sinopalnikov A.I. Clinical Guidelines for Community-acquired Pneumonia in Adults: Version 2019. *Prakticheskhaia pulmonologia*. 2018;(3):8-12. (In Russ).]
2. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: an overview. *Postgraduate Medicine* 2015 Aug; 127(6):607-15.
3. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XX? века // *Пульмонология*. — 2015. — Т.25. — №2. — С.133-142. [Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology*. 2015;25(2):133-142. (In Russ).] DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 год. [Infektsionnaia zaboлеваemosti v Rossiiskoi Federatii za ianvari-dekabri 2018 god. (In Russ).] Электронный ресурс: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277, дата доступа 15.02.2020 г.
5. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т.21. — №1. — С.27-38. [Sinopalnikov A.I. Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(1):27-38. (In Russ).] DOI: 10.36488/смач.2019.1.27-38
6. Дворецкий Л.И. Ошибки ведения больных внебольничной пневмонией. Можно ли их избежать? // *РМЖ (Русский медицинский журнал)*.

- 2009. — №23. — С.1533-1538. [Dvoretzkii L.I. Oshibki vedeniya bolnykh vnebolnichnoy pnevmoniiy. *Moghno li ih izbeghaty?* *RMJ*. 2009;(23):1533-1538. (In Russ).] Электронный ресурс: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Oshibki_vedeniya_bolnykh_vnebolnichnoy_pnevmoniiy__Moghno_li_ih_izbeghaty/, дата доступа 22.02.2020 г.
7. Гацуря С.В., Гацуря О.А., Голосова А.Н., Майчук Е.Ю. Выбор лекарств выпускником медицинского вуза в избранных стандартных ситуациях амбулаторной практики // *Медицинский совет*. — 2017. — №20. — С.206-209. [Gatsura S.V., Gatsura O.A., Golosova A.N., Maichuk E.Yu. Choice of drugs by a graduator of a medical university in individual standard situations of outpatient practice. *Medicinskij sovet*. 2017;(20):206-209. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-206-209
8. Внебольничная пневмония. В кн. Алгоритмы ведения пациентов. Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва. — 2018. — С.58-63. [Vnebolnichnaia pnevmonia. *Algoritmy vedenija pacientov*. Departament zdravooohranenija g. Moskvu. Moskva. 2018;58-63. (In Russ).]
9. Гацуря С.В., Гацуря О.А. Новое как хорошо забытое старое — легко ли вернуться к традициям? (к годовщине вступления в силу Приказа №1175н МЗ РФ) // *Ремедиум*. — 2014. — №10. — С.33-35. [Gatsura O.A., Gatsura S.V. New as well-forgotten old: how easy is it to return to the traditions? (for the anniversary of order №1175n MoH RF). *Remedium*. 2014;(10):33-35. (In Russ).]
10. Александров М.В., Ушакова С.Е., Будникова Н.В., и др. Фармакоэкономические аспекты лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Лечебное дело*. — 2016. — №3. — С.29-36. [Aleksandrov M.V., Ushakova S.E., Budnikova N.V., et al. Pharmacoeconomic Aspects of the Treatment of Community-acquired Pneumonia in Outpatients. *Lechebnoe delo*. 2016;(3):29-36. (In Russ).]

Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета

Кулиева А. А.¹, Емелина Е. И.¹, Гендлин Г. Е.¹, Никитин И. Г.¹,
Зырянов С. К.^{2,3}, Варенцов С. И.³, Захарова И. И.³

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

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

³ — ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», Москва

Аннотация. Кардиотоксичность при лечении злокачественных новообразований остаётся актуальной проблемой. Создание высокоэффективных противоопухолевых препаратов, как правило, означает и появление новых побочных явлений. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) — это новый класс противоопухолевых лекарственных препаратов, отличный от традиционных химиотерапевтических и таргетных препаратов. Иммуноterapia с помощью ингибиторов контрольных точек иммунитета (моноклональных антител, нацеленных на цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), программируемую клеточную гибель 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1)) значительно улучшила результаты лечения злокачественных опухолей. Эти препараты, регулируя противоопухолевый иммунитет, опосредуют регрессию рака и улучшают выживаемость, но также могут вызывать широкий спектр связанных с иммунитетом нежелательных явлений. Хотя кардиотоксичность, связанная с применением ИКТИ, встречается редко, она имеет важное значение из-за высоких показателей смертности. В течение последних лет всё чаще регистрируются случаи миокардита и фатальной сердечной недостаточности у пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунитета. В данном обзоре обсуждаются изученные на сегодняшний день механизмы кардиотоксичности, способы профилактики и лечения данных нежелательных явлений. Тяжёлые сердечно-сосудистые последствия, связанные с применением ИКТИ, представляют собой важные вопросы для онкологов, кардиологов и иммунологов.

Ключевые слова: кардиотоксичность; ингибиторы контрольных точек иммунитета; миокардит; кардиоонкология
Для цитирования:

Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Зырянов С.К., Варенцов С.И., Захарова И.И. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.55-65. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65

Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors

Kulieva AA¹, Emelina EI¹, Gendlin GE¹, Nikitin IG¹, Zyryanov SK^{2,3}, Varentsov SI³, Zakharova II³

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

³ — City Clinical Hospital №24, Moscow

Abstract. Cardiovascular toxicity of cancer therapies remains an urgent problem today. The creation of highly effective antitumor drugs also means the appearance of new adverse effects. Immune checkpoint inhibitors (ICI) is a new class of antitumor drugs that is different from traditional chemotherapeutic and targeted drugs. Immunotherapy with ICI (monoclonal antibodies targeting the cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) or its ligand (PD-L1)) significantly improved the results of treatment of cancer therapy. These drugs regulate antitumor immunity and promote cancer regression and improve survival, but can also cause a wide range of immunity-related adverse events (AEs). Although cardiotoxicity associated with ICI is rare, it is important because of its high mortality rates. In recent years, cases of myocarditis and fatal heart failure have been recorded more often in patients receiving ICI. This review focuses on the mechanisms of cardiotoxicity, methods for the prevention and treatment of these adverse events. Severe cardiovascular consequences associated with the use of ICI are important issues for oncologists, cardiologists and immunologists.

Keywords: cardiotoxicity; immune checkpoint inhibitors; myocarditis; cardio-oncology

For citation:

Kulieva AA, Emeline EI, Gendlin GE, Nikitin IG, Zyryanov SK, Varentsov SI, Zakharova II. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:55-65. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65

Введение

Доступные в настоящее время методы лечения рака традиционно включают хирургию, лучевую терапию и различные противоопухолевые лекарственные препараты. В последние десятилетия подходы к лечению злокачественных образований были расширены за счёт двух новых высоко эффективных стратегий: иммунотерапии и таргетной терапии, воздействующей на специфические молекулы, которые участвуют в росте и развитии опухолевой клетки [1]. В то же время, появление новых противоопухолевых препаратов сопровождается и новыми побочными воздействиями. Одно из таких нежелательных явлений представляет собой кардиотоксичность противоопухолевой терапии, к которой в настоящее время проявляется всё большее внимание.

Термин «кардиотоксичность» отражает функциональное и/или структурное повреждение в результате различных вредных воздействий окружающей среды, таких как традиционная химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия и воздействие токсинов. Она проявляется в виде электрофизиологических расстройств сердца (различные аритмии) и в виде поражения миокарда (кардиомиопатии). Сердечная недостаточность является наиболее серьёзным осложнением химиолучевой, таргетной и других видов противоопухолевой терапии. Другие клинические признаки кардиотоксичности включают широкий спектр сердечно-сосудистых проявлений (событий), в том числе брадикардию, тахикардию, артериальную гипертонию, гипотонию, аритмии, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВлж), повышение уровня тропонина, удлинение интервала QT, миокардит, инфаркт миокарда, перикардит, острый коронарный синдром и застойную сердечную недостаточность [2]. Клеточные и молекулярные механизмы, приводящие к «классической» кардиотоксичности, активно изучаются [3], однако влияние иммунной терапии на сердечно-сосудистую терапию всё ещё предстоит выяснить.

Иммунная терапия открыла новые возможности в лечении онкологических заболеваний. В широком смысле эта область охватывает ряд подходов, в которых используются отдельные компоненты иммунной системы в борьбе с раком [4]. Основные формы иммунотерапии, которые используются или находятся в активной клинической разработке сегодня, включают в себя ингибиторы контрольных точек иммунитета, моноклональные антитела, вакцины для лечения рака, модуляторы иммунной системы и иммунную клеточную терапию (включая различные формы адоптивного клеточного переноса, такие как опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL) и химерные антигенные рецепторы Т-клеток (CART). Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, также известные как чекпойнт-ингибиторы (англ.

check-point inhibitors) — группа препаратов, механизм действия которых направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путём блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов, так называемых ключевых точек иммунитета — антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (CTLA-4), и белка программируемой клеточной гибели (PD-1), его лигандов PD-L1 и PD-L2, и связанных с ними ингибиторных сигналов, позволяющих опухолевым клеткам уклоняться («ускользнуть») от иммунологического надзора.

В настоящее время на переднем плане иммунотерапии находятся ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) и CART [4]. ИКТИ первоначально применялась в качестве паллиативной терапии на поздних стадиях меланомы, в последующем она была одобрена для терапии после резекции этой опухоли в составе адъювантной терапии [5]. Различные схемы иммунотерапии обеспечивает преимущество общей выживаемости и частоты объективных ответов, по сравнению с традиционными методами химиотерапии при запущенных формах злокачественных опухолей. FDA одобрило использование ИКТИ в качестве лекарственного препарата первой линии при метастатической меланоме и немелкоклеточном раке лёгкого, а также в качестве препарата второй линии при лимфоме Ходжкина, раке головы и шеи, мочевого пузыря, раке почки и других. В табл. 1 представлены одобренные на сегодняшний день ИКТИ.

Злокачественная клетка обладает иммунологической толерантностью, способна менять структуру антигенов (антигенная модуляция), снижая специфичность действующих иммунных механизмов, может и вовсе утрачивать собственные, присущие опухоли поверхностные антигены [4].

Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (ТКР) пептидных антигенов, представленных на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки, В-клетки и макрофаги, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса (англ. *Human Leukocyte Antigens*, HLA-D). Его оптимальное формирование зависит от баланса между дополнительными коstimуляторными и коингибиторными сигналами, которые получили название «контрольные точки иммунитета» (англ. *immune check-points*). Дисбаланс активации Т-клеток рассматривается как фундаментальный механизм нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований. Существует несколько путей коstimуляции и коингибиции, регулирующих активацию Т-клеток (рис. 1). Ключевой путь коstimуляции заключается в связывании белка CD28, присутствующего на мембране Т-клеток, с коstimуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК.

Таблица 1

Применяемые в настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунитета

Наименование	Год утверждения FDA	Год утверждения МЗ РФ	Мишень	Заболевания
Ервой® (ипилимуаб)	2011	2016	CTLA-4	Метастатическая меланома, почечноклеточный рак, колоректальный рак
Опдиво® (ниволумаб)	2014	2016	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак лёгкого, почечноклеточный рак, лимфома Ходжкина, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак лёгкого
Китруда® (пембролизумаб)	2014	2016	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак лёгкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфома Ходжкина, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома Меркеля, почечноклеточный рак, мелкоклеточный рак лёгкого
Тецентрик® (атеволизумаб)	2016	2018	PD-L1	Уротелиальный рак, метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы
Бавенсио® (авелумаб)	2017	2019	PD-L1	Карцинома Меркеля, уротелиальный рак, почечноклеточный рак
Имфинзи® (дурвалумаб)	2017	2019	PD-L1	Прогрессирующий или метастатический уротелиальный рак, немелкоклеточный рак лёгкого

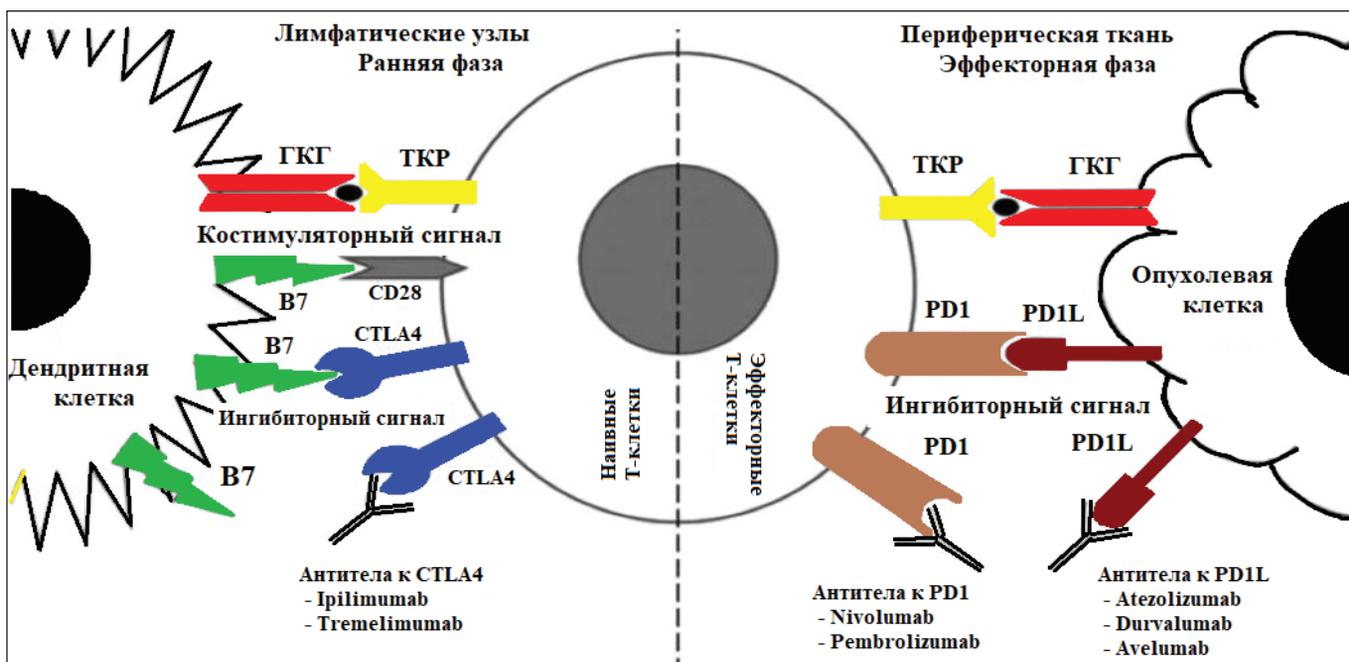


Рис. 1. Механизм действия ИКТИ [6]

Наиболее эффективный коингибиторный сигнал, ограничивающий активацию клеточного иммунитета, индуцируется так называемым цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4 (англ. *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*, CTLA-4, CD152), который начинает экспрессироваться на мембране Т-клеток после их активации и, связываясь с CD80/86 с более высокой авидностью, чем CD28, тормозит образование эффекторных Т-клеток, в том числе ауторе-

активных, вероятно, участвует в активации Т-регуляторных клеток, обеспечивающих формирование периферической толерантности. Вторым компонентом контрольных точек иммунитета является рецептор программируемой смерти 1 (англ. *programmed death-1*, PD1), функция которого хотя и частично перекрещивается, но существенно отличается от таковой CTLA-4. PD-1 и его лиганды PD-L1 (B-7; CD274) и PD-L2 (B7-DC; CD273) предохраняют нормальные

ткани от потенциально патогенных эффекторных Т-клеток за счёт двух механизмов, являющихся интегральными компонентами периферической толерантности: способствуют развитию и функциональной активности Т-регуляторных клеток и напрямую подавляют функцию антиген-специфических эффекторных Т-клеток. Оба рецептора принадлежат к семейству В7, экспрессируются на активированных Т-клетках, уровень их экспрессии зависит от интенсивности и длительности ТКР-зависимой сигнализации, их активность регулируется идентичными внутриклеточными сигнальными молекулами, они подавляют пролиферацию Т-клеток, метаболизм глюкозы, синтез цитокинов и выживаемость Т-клеток. CTLA-4 подавляет Т-клеточный иммунный ответ в ранней фазе, в первую очередь в лимфоидных тканях, в то время как PD-1 — в поздней фазе и в периферических тканях. Кроме того, экспрессия CTLA-4 наблюдается почти исключительно на Т-клетках, в то время как PD-1 — не только на Т-клетках, но и на других клетках иммунной системы. Лиганд CTLA-4 (CD28) присутствует на мембранах специализированных АПК, а лиганды PD-1 (PD-L1, PD-L2) — на эпителиальных клетках, клетках сосудистого эндотелия и опухолевых клетках. В целом, PD-1 активирует более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей, чем CTLA-4. Гиперэкспрессия лигандов PD-1 приводит к подавлению активности цитотоксических Т-клеток, что способствует инвазии опухолевых клеток [6, 7].

В данном обзоре обсуждаются побочные сердечно-сосудистые эффекты терапии опухолей ИКТИ, их способность вызывать кардиотоксичность. Клинические данные остаются ограниченными, так как одобренные ИКТИ всё ещё находятся в стадии активного изучения. Тем не менее, в доступной литературе всё чаще сообщается о сердечно-сосудистых побочных явлениях, тяжёлых фульминантных миокардитах, вызванных ИКТИ [8].

Нежелательные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета

Несмотря на преимущества ИКТИ в лечении опухолевых заболеваний, были отмечены повышенные аутоиммунные побочные эффекты, вероятно, обусловленные отсутствием специфичности Т-клеток [9]. Предположительно, нарушается баланс между ауто толерантностью и аутоиммунитетом вследствие неконтролируемой активации иммунной системы. В этом случае ИКТИ могут инициировать (у пациентов с генетическими или приобретёнными предрасполагающими факторами) или усугубить уже существующие аутоиммунные процессы, или вызвать новое аутоиммунное заболевание в поражённых органах.

НЯ обычно возникают на ранних этапах терапии (≤ 12 недель) и редко могут наблюдаться после 1 года

после начала лечения. Неблагоприятные события могут иметь характер от бессимптомного повышения лабораторных показателей до развития молниеносного, опасного для жизни заболевания.

НЯ, в соответствии с общими терминологическими критериями, классифицируются как слабоумеренно выраженные (1-2-й классы), тяжёлые, жизнеугрожающие (3-4-й классы) и смертельный (5-й класс) [10].

На сегодняшний день частота возникновения НЯ составляет приблизительно 30 % при применении ингибиторов CTLA-4, 20 % при применении ингибиторов анти-PD-1 и 55 % у пациентов, получающих комбинированную терапию (ниволумаб и ипилимуаб) [11]. Общие неблагоприятные побочные эффекты включают усталость, скелетно-мышечную боль, сыпь, зуд, тошноту, рвоту и диарею. Частота и выраженность НЯ варьирует в зависимости от используемого препарата: у 64—80 % пациентов, получавших ипилимуаб в испытаниях, наблюдалась в основном токсичность 1-2-го классов, у 23 % — 3-4-го классов и у 0,86 % отмечался летальный исход, в то время как в клиническом исследовании пембролизумаба токсичность 1-2-го класса встречались у 79%, 3-4-го класса у 13% пациентов.

Тяжесть и частота НЯ была значительно выше, когда использовалась комбинация препаратов в сравнении с монотерапией. Иммунные эффекты, включали пневмонит, колит, гепатит, сыпь и эндокринопатии. Их возникновение часто требовало прекращения терапии временно либо навсегда [12].

Сердечно-сосудистая система является одной из наименее подверженных иммунотоксичности систем. Перикардит, фиброз миокарда, выпот в перикарде и миокардит являются одними из возможных НЯ [13]. Предположительно, кардиотоксичность развивается у 0,06—1 % пациентов в клинических исследованиях, получающих ИКТИ [12]. Тем не менее, заболеваемость миокардитом как побочный эффект терапии ИКТИ может быть недооценена, так как большинство выявленных случаев имели молниеносный характер, в то время как о тех, у кого был субклинический миокардит, возможно, не сообщалось из-за неспецифических признаков, низкой клинической осведомлённости и отсутствия стандартизированных определений [12, 13]. В недавнем многоцентровом реестре было зарегистрировано увеличение заболеваемости на 1,14 % [14]. Миокардит регистрировался в 27—46 % случаев летальных исходов при применении ИКТИ [15].

Миокардит, связанный с ИКТИ, обычно проявляется типичными для данного заболевания признаками сердечной недостаточности, кардиогенным шоком, различными видами аритмий [16]. В настоящее время не существует руководств по диагностике и лечению миокардита, вызванного ИКТИ. Раннее распознавание часто сопряжено с трудностями из-за

отсутствия специфических признаков и симптомов в его начале. Кроме того, отсутствие рутинных исследований сердечно-сосудистой системы, таких как ЭКГ, анализы крови на биомаркеры повреждения кардиомиоцитов, Эхо-КГ может объяснить, почему многие случаи недооценены или упущены [17].

К 2018 году было сообщено о 42 случаях возникновения миокардита при применении ИКТИ. Наиболее часто использовался ниволумаб (43 %) с последующей комбинированной терапией с ипилимумабом (24 %), также использовались пембролизумаб (19 %) и ипилимумаб (14 %). Пациенты в основном получали лечение по поводу меланомы (45%) и немелкоклеточного рака лёгкого (31%). В 33 % случаев признаки миокардита возникли при первом введении ИКТИ, в 29% — после введения двух доз. Жалобы были непостоянными и включали одышку, слабость, миалгию. У 24 % пациентов была выявлена гипертония, в то время как у 7 % в анамнезе отмечались сердечная недостаточность, различные виды нарушения ритма и проводимости, заболевание периферических артерий.

Наиболее распространённым вариантом аутоиммунной токсичности, упоминаемой в дополнение к миокардиту, были миозит (29 %), гепатит (21 %) и тиреоидит (12 %).

Эхо-КГ использовалась для оценки систолической функции левого желудочка, исключения других причин сердечной недостаточности. На момент развития кардиотоксичности из 42 пациентов в 54 % зарегистрированных случаев отмечалась нормальная ФВлж, в 36 % — снижение ФВлж <40 %, в 10 % случаев — пограничная ФВлж (от 40 до 50 %). Результаты ЭКГ были непостоянны и включали подъём сегмента ST, различные нарушения ритма и проводимости.

Полная АВ-блокада сердца отмечалась в 15 случаях. Повышенные биомаркеры (уровни тропонина и креатининкиназы) были отмечены в 33 случаях. У 3 больных со сниженной ФВлж и признаками миокардита отмечались нормальные уровни биомаркёров. Остальные 6 случаев не комментировали уровни биомаркёров.

У 21 пациента с повышением уровня тропонина/креатининкиназы была выполнена коронароангиография, в результате которой не было выявлено значимых стенозов коронарных артерий. В остальных случаях с повышенными биомаркёрами не было сообщений о проведении коронарографии. Также при диагностике миокардита использовались визуализирующие методы диагностики (МРТ и КТ), биопсия миокарда.

В многоцентровом неконтролируемом исследовании фазы II на 26 пациентах с прогрессирующей карциномой Меркеля (нейроэндокринная агрессивная опухоль кожи), получавших пембролизумаб, побочные явления имели место у 77 % пациентов, а после первой дозы сообщалось об одном случае миокардита. Всё чаще описываются случаи молниеносного

миокардита и миозита, связанных с комбинацией ипилимумаба и ниволумаба, заканчивающиеся летальным исходом. Гистологический анализ выявил лимфоциты (CD4+ и CD8+ Т-клетки) и макрофаги, инфильтрирующие миокард, синусовый узел и атриоventрикулярные узлы. PD-L1 был высокоэкспрессирован на повреждённых кардиомиоцитах и инфильтрирующих CD8+ Т-клетках.

Анализ Т-клеток, инфильтрирующих миокард, скелетную мышцу и опухоль, выявил клональность ТКР. Авторы предположили, что общие антигены, присутствующие в этих тканях, могут распознаваться клональными лимфоцитами. Кроме того, сверхэкспрессия IFN- γ , гранзима В и TNF- α , предположительно продуцируемая активированными Т-клетками, может способствовать повреждению сердца. Миокардит, диагностированный в среднем через 17 дней после первого лечения, свидетельствует о ранней кардиотоксичности. Следует отметить, что применение комбинированной терапии приводило к увеличению выживаемости больных с различными онкологическими заболеваниями, однако возникновение НЯ требовали отмены лечения почти у 40 % пациентов.

На сегодняшний день кардиотоксические НЯ при применении ИКТИ продолжают изучаться. Всё чаще описываются случаи развития перикардита [18], дисфункции левого желудочка [19], кардиомиопатии Такоцубо [13]. Также стоит отметить, что применение ИКТИ может приводить к повышению частоты возникновения острого инфаркта миокарда. Предположительно ИКТИ могут усиливать воспаление атеросклеротических бляшек, дестабилизировать уже существующие бляшки и способствовать их изъязвлению [20].

Большинство из этих событий при своевременной диагностике поддаются лечению глюкокортикоидами. Важно отметить, что мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, включая оценку тропонина, чувствительного и специфического маркера кардиотоксичности, обычно не проводится в большинстве испытаний иммунотерапии. Таким образом, реальная частота ранней и поздней кардиотоксичности, связанной с ИКТИ, в основном неизвестна [13, 21].

Онкологи и кардиологи должны быть осведомлены о возможности раннего возникновения миокардита у пациентов, получающих ИКТИ в монотерапии или комбинации. Кроме того, важна оценка риска возникновения поражения сердечно-сосудистой системы у больных с факторами риска. У ряда пациентов может иметь место субклинический миокардит, который прогрессирует при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета. В отсутствие масштабных клинических исследований только клинический опыт определяет применение этой группы препаратов у пациентов с раком с выявленными

аутоиммунными заболеваниями. В настоящее время существует настоятельная необходимость в утверждённых руководствах по лечению миокардита, связанного с ингибиторами контрольных точек [13].

Мониторинг сердечно-сосудистой системы

Клинические проявления кардиотоксичности могут варьировать от неспецифических признаков до явной острой сердечной недостаточности, которая прогрессирует молниеносно, требуя инотропной поддержки. При возникновении нарушений ритма наиболее часто отмечались полная атриовентрикулярная блокада и остановка сердца. Длительность симптоматики варьирует в широких пределах, от 2 до 32 недель (в среднем 10 недель) от первого введения ИКТИ. Комбинированная терапия увеличивает частоту кардиотоксичности.

Пациентам, получающим ИКТИ, при наличии признаков и симптомов сердечной недостаточности показана экстренная госпитализация, проведение ЭКГ, ХМЭКГ (при необходимости). Нарушения ритма, такие как фибрилляция предсердий, различные блокады проведения, суправентрикулярные тахиа-

ритмии, должны тщательно контролироваться. Для раннего исключения другой этиологии сердечной недостаточности следует проводить ЭКГ, Эхо-КГ, исследование уровня биомаркёров, коронароангиографию (рис. 2).

МРТ сердца обеспечивает ценную информацию у пациентов с подозрением на миокардит. Наличие паттерна усиления гадолиния, соответствующего миокардиту, поможет в постановке диагноза у больных с субклиническими признаками миокардита. Однако выполнение МРТ может быть невозможным у пациентов, которым требуется инвазивная гемодинамическая, респираторная и/или инотропная поддержка. Нестабильным пациентам катетеризация правых отделов сердца должна проводиться на ранней стадии и сочетаться с эндомикардиальной биопсией. Последняя может показать интенсивные пятнистые лимфоцитарные инфильтраты в миокарде, перикарде, часто вовлекающие атриовентрикулярные узлы и пазухи сердца.

На сегодняшний день нет официальных рекомендаций по ведению больных с миокардитом. Доступны рекомендации из руководств ASCO (Американское общество клинической онкологии). При любых

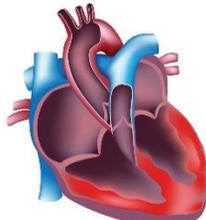
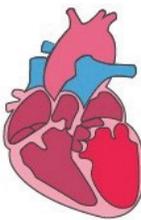
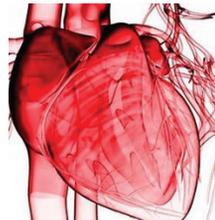
	 Миокардит	 Синдром Такоцубо	 Острый коронарный синдром	 Перикардит
Диагностика	<ul style="list-style-type: none"> - ЭКГ - ЭХО-КГ - тропонин, NTproBNP - РГОГК 	<ul style="list-style-type: none"> - ЭХО-КГ - тропонин, NTproBNP - МРТ - исключение ОКС 	<ul style="list-style-type: none"> - ЭКГ - тропонин - выполнение алгоритма, соответствующего диагностике ОКС 	<ul style="list-style-type: none"> - ЭХО-КГ - МРТ - исключение развития миокардита - мониторинг динамики объёма перикардального выпота
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> - прекратить лечение ИКТИ - начать терапию ГКС - при отсутствии ответа на ГКС – использование микофенолата мофетила, антимиоцитарного глобулина 	<ul style="list-style-type: none"> - прекратить лечение ИКТИ - начать терапию ГКС - отменить препараты, удлиняющие интервал QT 	<ul style="list-style-type: none"> - лечение ОКС в соответствии с рекомендациями - прекратить лечение ИКТИ - возобновление терапии ИКТИ после 30 дней у стабильных пациентов - назначение преднизолона у пациентов с явлениями васкулита коронарной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> - перикардиоцентез по показаниям - прекратить лечение ИКТИ - начать терапию ГКС, колхицин по требованию - возобновление ИКТИ после выздоровления

Рис. 2. Диагностика и лечение НЯ при терапии ИКТИ

признаках кардиотоксичности рекомендуется сначала прекратить терапию ИКТИ [15].

Иммуносупрессия является основой лечения лекарственно-опосредованной токсичности. Раннее начало приёма высокой дозы преднизолона в дозе 1—2 мг/кг/день в настоящее время рекомендуется для любых НЯ 3-й и 4-й степени [22].

У пациентов без положительного ответа на лечение кортикостероидами следует рассмотреть возможность добавления микофенолата мофетила или такролимуса [15]. Также в литературе описываются случаи эффективного лечения миокардита антитимоцитарным глобулином, агонистом CTLA4 абатацептом и анти-CD52 антителом алемтузумабом при резистентности к глюкокортикостероидам [15, 23].

Пока нет систематических данных об использовании традиционных кардиологических препаратов при миокардите, связанном с ИКТИ. β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) используются у пациентов со снижением ФВлж в соответствии с рекомендациями по лечению сердечной недостаточности, но кардиопротективная роль в первичной профилактике, пока не доказана [20, 24].

Проблема терапии ИКТИ после купирования НЯ широко обсуждается [15, 20]. Возобновлять ли терапию после сердечно-сосудистых событий, связанных с ИКТИ, остаётся важным вопросом, так как эти препараты высокоэффективны при запущенных формах злокачественных новообразований [20]. Данные относительно прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничены. Частые летальные исходы в опубликованных сериях случаев следует интерпретировать с осторожностью и вниманием к возможной системной ошибке. Таким образом, необходимы более крупные проспективные исследования для выявления более специфических прогностических показателей.

На сегодняшний день одним из широко используемых ИКТИ является пембролизумаб. Он был впервые зарегистрирован в 2014 году в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей терапии. Позже препарат был одобрен в качестве 1-й линии терапии пациентов с метастатическим раком лёгкого с гиперэкспрессией PD-L1, рецидивирующих метастатических опухолей головы и шеи, лимфомы Ходжкина, распространённого колоректального рака, рака мочевого пузыря.

В 2019 году препарат проходит клинические испытания для лечения рака молочной железы, эндометрия, фаллопиевых труб, носоглотки, яичников, мезотелиомы, множественной миеломы, перитонеального рака, простаты, плоскоклеточного рака [25].

Нами представлен случай кардиотоксичности на фоне лечения пембролизумабом.

Пациент Б., 77 лет, поступил 18.06.2019 г. в реанимационное отделение ГКБ № 24. При поступлении в стационар жалуется на ощущение сердцебиения, дискомфорт за грудиной, мышечную слабость, одышку.

При поступлении: состояние тяжёлое. В лёгких дыхание жёсткое, ослаблено в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, ЧСС — 60/мин., АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги, безболезненная, край несколько закруглён. В лабораторных показателях обращает на себя внимание: NTproBNP до 1 547 нг/мл (в дальнейшем, в ходе лечения снизился до 1 278 нг/мл), D-диммер — 2 399 нг/мл, тропонин I — 0,34 нг/мл, СОЭ — 61 мм/час, лейкоциты — $13,6 \times 10^9$ /л, СРБ — 159 мг/л, креатинин — 250,0 мкмоль/л, мочевины — 22,7 ммоль/л, антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, *Tr. Pallidum* не обнаружены.

Из анамнеза известно, что на протяжении более 10 лет отмечает повышение артериального давления до максимальных значений 180/100 мм рт. ст., также в лабораторных показателях отмечалась гиперлипидемия. Постоянно принимает эналаприл 5 мг х 2 раза в сутки, кардиомагнил 75 мг, левотироксин 75 мкг, торвакард 10 мг вечером.

В ноябре 2018 года на очередном профилактическом осмотре на флюорографии выявлен очаг затемнения, в связи с чем был направлен в стационар для дообследования. В ходе бронхоскопии с биопсией выявлен центральный рак верхней доли левого лёгкого. В январе 2019 года начал лечение пембролизумабом, одновременно с началом лечения отмечал нарушение ритма сердца, которые купировались самостоятельно. За медицинской помощью не обращался.

18.06.2019 г., сразу после 2 курсов пембролизумаба, отметил стойкое ощущение сердцебиения, дискомфорт за грудиной, мышечную слабость, одышку.

На ЭКГ (рис. 3) зарегистрировано нарушение ритма сердца по типу ФП.

При выполнении Эхо-КГ (рис. 4) выявлено диффузный гипокинез.

Протокол Эхо-КГ: аорта 3,53, пульсация аритмичная (61-75/мин, ФП), амплитуда пульсации значительно снижена. Аортальный клапан трёхстворчатый, створки умеренно фиброзированы, раскрытие полное. Левое предсердие — 4,84 см, индекс объёма Лпр — 35,5 мл/м², Тпр — 0,32 см, КДРпр — 3,53 см, Тмжп — 0,9 см, КДРлж — 4,36 см, Тз — 0,83 см, КДОлж — 101,3 мл, ФВлж — 38,0 % (по Симпсону).

Диффузный гипокинез. Створки митрального клапана тонкие, расходятся полностью. Створки трёхстворчатого клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер Эхо-КГ с цветным картированием: гемодинамически значимая митральная регургитация 3 ст. (V_{\max} 5,0 м/с) центрально расположенной струей, трикуспидальная ре-

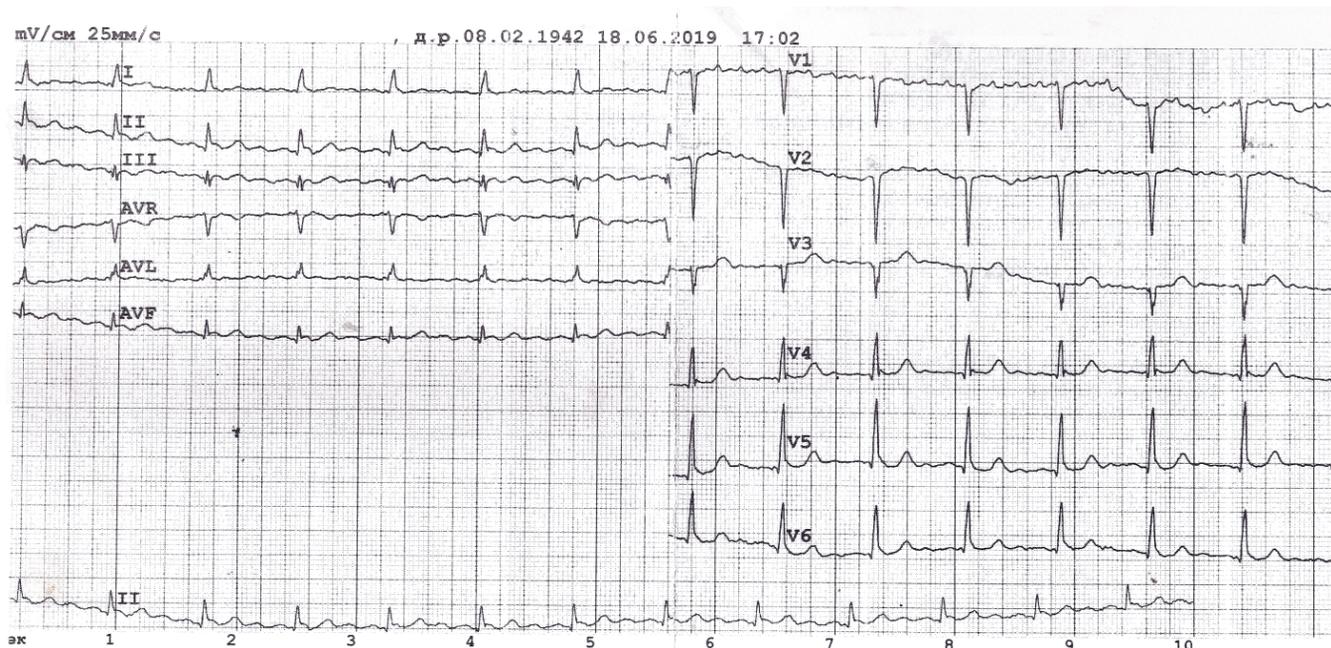


Рис. 3. ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий, ЧСС 77-78-79 уд/мин, горизонтальная электрическая ось; смещение ST боковых, апикальных, нижних отведений

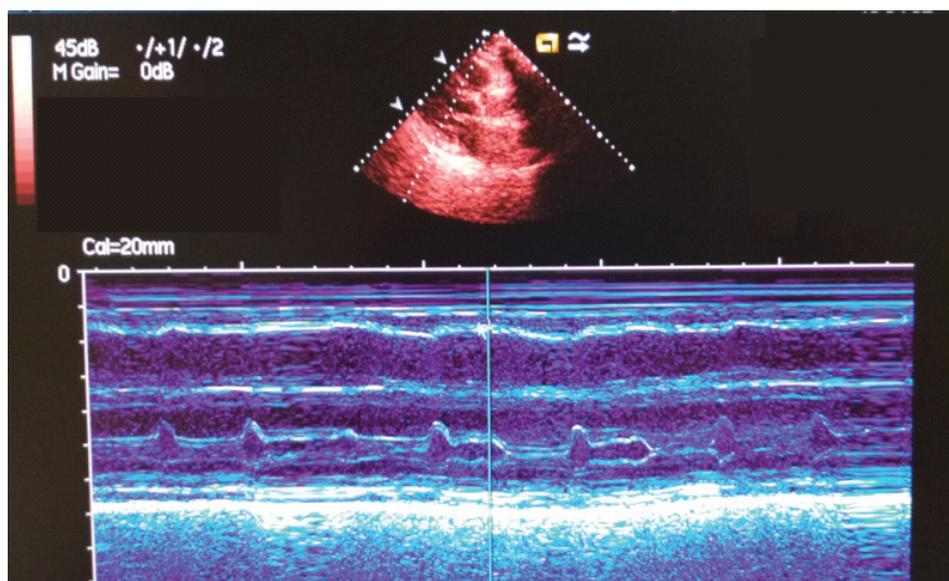


Рис. 4. Эхо-КГ при поступлении

гургитация 2-й ст. тонкой струёй, регургитационный перепад давления на трёхстворчатом клапане 35,7 мм рт. ст., сжимаемость НПВ 1,55. СДЛА — 45,0 мм рт. ст. Заключение: диффузный гипокинез, низкая ФВлж (без дилатации камер сердца), митральная регургитация, умеренная лёгочная гипертензия.

В условиях реанимационного отделения синусовый ритм восстановлен медикаментозно амиодароном (рис. 5). На фоне лечения эналаприлом, биспрололом, затем соталолом, диуретиками произошла значительная положительная динамика.

Лабораторные показатели в динамике: NTproBNP — 1278 нг/мл, тропонин I — 0,00 нг/мл.

Эхо-КГ в динамике (рис. 6): аорта 2,98, пульсация ритмичная (56 мин), амплитуда пульсации значительно снижена. Аортальный клапан трёхстворчатый, створки умеренно фиброзированы, раскрытие полное. Левое предсердие — 4,64 см, индекс объёма Лпр — 35,5 мл/м², Тпр — 0,32 см, КДРпр — 2,49 см, Тмжп — 0,97 см, КДРлж — 4,64 см, Тз — 0,83 см, КДОлж — 99,6 мл, ФВлж — 59,1 % (по Симпсону).

Диффузный гипокинез. Множественные локальные гипокинезы. Створки митрального клапана тонкие, расходятся полностью. Створки трёхстворчатого клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие

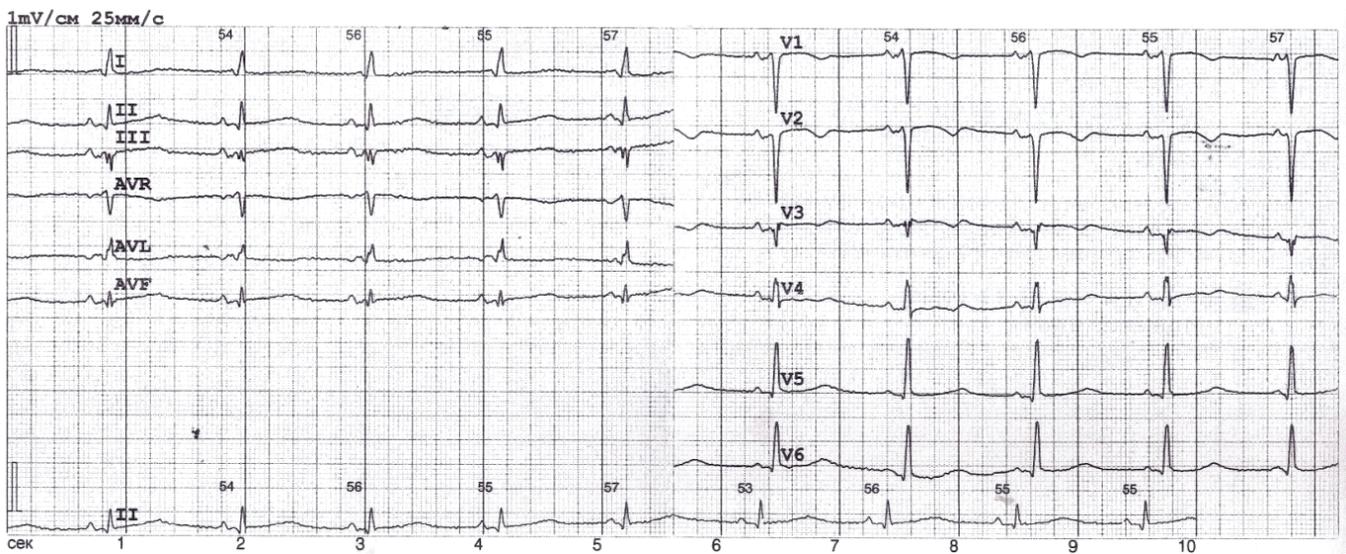


Рис. 5. ЭКГ в динамике. Восстановлен синусовый ритм. ЧСС 55 в мин, ST на изолинии

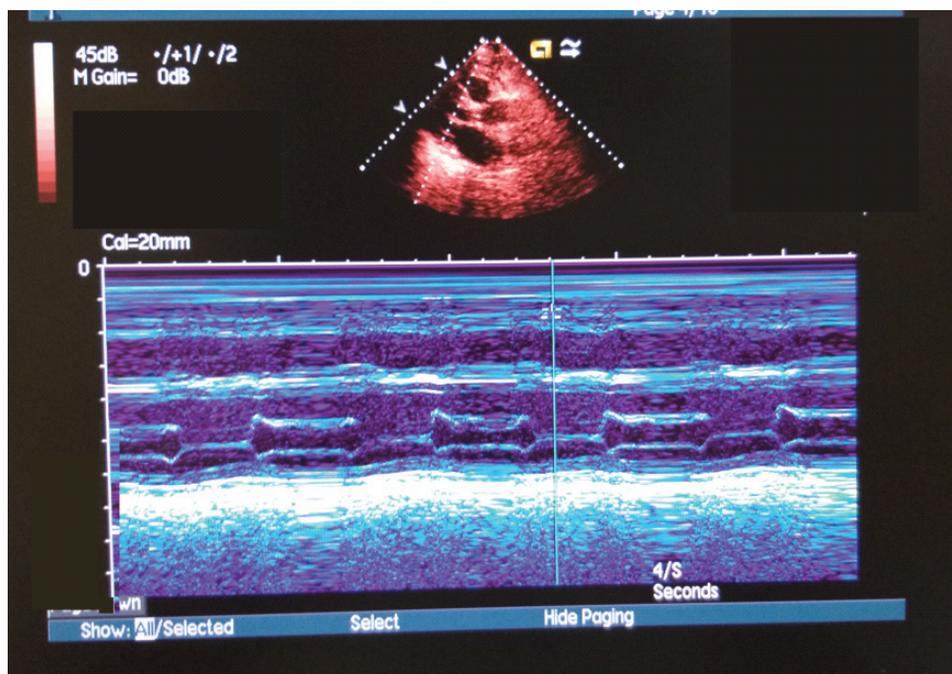


Рис. 6. Эхо-КГ в динамике

полное. При доплер Эхо-КГ с цветным картированием: гемодинамически значимая митральная регургитация 3-й ст. (V_{\max} 5,99 м/с) центрально расположенной струей, трикуспидальная регургитация 2-й ст. тонкой струей, регургитационный перепад давления на трёхстворчатом клапане 35,7 мм рт. ст., сжимаемость НПВ 1,55. СДЛА — 32,9 мм рт. ст.

Заключение: по сравнению с предыдущим Эхо-КГ выраженная положительная динамика: увеличение ФВлж до нормальных значений, снижение СДЛА до нормы.

Пациент был выписан из стационара с рекомендациями в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Таким образом, влияние новых противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему требует тщательного изучения, так как она отличается по механизму от традиционных химиопрепаратов.

Использование ИКТИ может привести к развитию кардиотоксических побочных эффектов, таких как миокардит, нарушения проводимости, кардиомиопатия, перикардит и острый коронарный синдром. Врачам важно знать об этих побочных эффектах из-за более высокого риска смертности. Оценка клинических особенностей с помощью лаборатор-

ных показателей, электрокардиографии, визуализирующих методов исследования и эндокардиальной биопсии может быть полезна в диагностике осложнений терапии ИКТИ. Агрессивное лечение высокими дозами кортикостероидов и иммуномодуляторов, таких как иксимаб, микофенолат, внутривенный иммуноглобулин и глобулин антитимоцитов и/или плазмаферез, может привести к улучшению функции и повышению выживаемости. Необходимо разработка алгоритма ведения пациентов с риском развития кардиотоксичности на фоне лечения ИКТИ. Ценность исходной оценки сердечно-сосудистой системы и частого мониторинга требует проспективной проверки, особенно для лиц, которые

могут иметь высокий риск развития клинически значимых осложнений, особенно у пациентов с ранее существовавшим заболеванием сердца или аутоиммунным заболеванием. В настоящее время необходимо создание рекомендаций относительно оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, диагностики или мониторинга, связанных с ИКТИ, которые могли бы помочь практикующим врачам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данного исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулиева Айгюн Азеровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Onistella@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8576-3159

аспирант кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Емелина Елена Ивановна

ORCID ID: 0000-0002-7846-1611

доцент, к. м. н. кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гендлин Геннадий Ефимович

ORCID ID: 0000-0002-7846-1611

профессор, д. м. н. кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Никитин Игорь Геннадиевич

ORCID ID: 0000-0003-1699-0881

профессор, д. м. н. зав. кафедрой госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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 «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва; Государственное бюджетное учреждение города Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы

Варенцов Сергей Игоревич

врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением реанимации ГКБ № 24

Захарова Ирина Игоревна

врач-кардиолог, зав. отделение кардиологии ГКБ № 24

Kulieva Aygyun

Corresponding author

e-mail: Onistella@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8576-3159

graduate student of the Department of hospital therapy №2, Faculty of Medicine, RNIMU named after N.I. Pirogov

Emelina Elena

ORCID ID: 0000-0002-7846-1611

PhD, associate professor, Department of hospital therapy №2, Faculty of Medicine, RNIMU named after N.I. Pirogov

Gendlin Gennady

ORCID ID: 0000-0002-7846-1611

DM, professor, Department of hospital therapy №2, Faculty of Medicine, RNIMU named after N.I. Pirogov

Nikitin Igor

ORCID ID: 0000-0003-1699-0881

DM, professor, Head of Department of hospital therapy №2, Faculty of Medicine, RNIMU named after N.I. Pirogov

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; State Budgetary Institution of the City of Moscow City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department Russian Federation, Moscow

Varentsov Sergey

anaesthesiologist-resuscitator, Head of Resuscitation Department of City Clinical Hospital № 24

Zakharova Irina

Cardiologist, Head of Cardiology Department, City Clinical Hospital № 24

Литература / References

- Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010;106(1):21–34.
- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457–1467.
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):309–325. DOI:10.3322/caac.21341
- Nelson MH, Paulos CM. Novel immunotherapies for hematologic malignancies. *Immunol Rev*. 2015 Jan;263(1):90-105. DOI: 10.1111/imr.12245
- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018 Sep 15;392(10151):971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9
- Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точки аутоиммунитет: ревматологические проблемы // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — Т.56. — № 1. — С.5-9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):5-9. (In Russ).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227-42. DOI: 10.1038/nri3405
- Jain V, Bahia J, Mohebtash M, Barac A. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 May;19(5):36. DOI: 10.1007/s11936-017-0532-8
- Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:1527-1557. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02927-x>
- U.S. Department of Health and Human Services National Cancer Institute, Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. Accessed date: 1 July 2019.
- Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):91. DOI: 10.1186/s40425-017-0296-4
- Bajwa R, Cheema A, Khan T, et al. Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(4):225–236. DOI:10.14740/jocmr3750
- Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2:e000247. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000247
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
- Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Sep 7;25:100420. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100420
- Ganatra S, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *Oncologist*. 2018 Aug;23(8):879-886. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0130
- Frigeri M, Meyer B, Banfi C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists. *Can J Cardiol*. 2018 Jan;34(1):92.e1-92.e3. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.025
- Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther*. 2016;23:e1925–8
- Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:1–5. DOI: 10.1155/2015/794842
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):e447-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013;8:e53745
- Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560–75.
- Jain V, Mohebtash M, Rodrigo ME, et al. Autoimmune myocarditis caused by immune checkpoint inhibitors treated with antithymocyte globulin. *J Immunother*. 2018 09;41(7):332-335.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136.
- Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения пембролизумаба и ниволумаба во второй линии терапии распространённого немелкоклеточного рака лёгкого // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т.15. — № 24. — С.38–46. [Avxentyev NA, Frolov MYu, Makarov AS. Pharmacoeconomic study of Pembrolizumab and Nivolumab in the second line of therapy of advanced non-small cell lung cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(24):38–46. (In Russ).] DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-24-38-46

Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И., Ключев Д.А., Степанян Л.Н.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт,
кафедра общей и клинической фармакологии, Москва

Аннотация. В настоящей статье авторы затрагивают проблему низкой приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В условиях реальной клинической практики низкая приверженность существенно снижает эффективность фармакотерапии, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и расходы на лечение. Данная проблема впервые была поднята рядом зарубежных учёных ещё в 90-х годах прошлого столетия, а официально признана Всемирной организацией здравоохранения в 2003 году. В статье приведены данные по распространённости явления низкой приверженности в популяции больных сердечно-сосудистой патологией, а также описаны основные факторы, связанные со снижением приверженности фармакотерапии. Представлен обзор широко используемых за рубежом непрямых методов оценки приверженности. С целью решения обсуждаемой проблемы в последние годы активно ведётся разработка и внедрение в практику различных мер, направленных на формирование у пациентов высокой приверженности фармакотерапии. В статье описаны результаты наиболее значимых исследований, посвящённых изучению эффективности таких мер. Показано положительное влияние на приверженность пациентов, однако только в части исследований удалось при этом продемонстрировать снижение риска неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблемы повышения приверженности фармакотерапии, в том числе в условиях отечественной клинической практики.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии; методы оценки приверженности; меры повышения приверженности; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца

Для цитирования:

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И., Ключев Д.А., Степанян Л.Н. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.66—80. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-66-80.

Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Stepanyan LN
FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology,
Russian Federation, Moscow

Abstract. In this article the authors address the problem of poor medication adherence in patients with cardiovascular disease. Poor medication adherence significantly reduces efficacy of pharmacotherapy thus increasing risk of cardiovascular complications and higher treatment costs in routine clinical practice. This problem was first raised by a few foreign scientists in the 90s and then officially recognized by the World Health Organization in 2003. The article presents review on the prevalence of low medication adherence in patients with cardiovascular disease and describes key factors associated with decreased adherence. An overview of widely used indirect methods to measure medication adherence is presented as well. On the way to solve this problem, the development and implementation of various measures and interventions to improve medication adherence is actively carried out in recent years. The results of the most significant studies on the effectiveness of such interventions are also presented in the article. Positive influence on patient adherence was demonstrated, however, only a number of studies reported reduction of the risk of unfavorable clinical outcomes of cardiovascular diseases. This confirms the need to further study the problem of medication adherence focusing on routine clinical practice in Russia.

Keywords: medication adherence; methods to measure adherence; interventions to improve adherence; cardiovascular disease; coronary heart disease

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Stepanyan LN. Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:66—80. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-66-80.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной смертности среди мирового населения [1]. В 2015 году по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек [2]. В развивающихся странах от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирает более 4-5 миллионов человек [3].

Прекрасно известно, что прогрессирование ИБС может быть значительно замедлено с помощью назначения и приёма оптимальной фармакотерапии, а также модификации образа жизни. Рациональная фармакотерапия, безусловно, является ключевым фактором при лечении пациентов с ИБС, но несоблюдение пациентами режима приёма назначенных лекарственных препаратов (ЛП) приводит к недостаточному контролю симптомов заболевания и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений и смерти [4, 5]. Продемонстрировано, что около половины пациентов, которые ранее были госпитализированы по поводу ИБС, впоследствии перенесли рецидивирующие события [6]. При этом, если пациенты, перенёвшие острый коронарный синдромом (ОКС), посещают программы вторичной профилактики [7, 8], придерживаются рекомендаций по модификации образа жизни и привержены назначенному режиму приёма ЛП [9, 10], количество их госпитализаций в течение 1 года может быть уменьшено, а их выживаемость улучшена [11, 12]. Показано, что использование эффективных стратегий вторичной профилактики в комбинации с контролем приверженности пациентов фармакотерапии значительно снижает риск смерти от ССЗ [13, 14].

В 2003 году ВОЗ дала определение приверженности как: «степень соответствия поведения человека в отношении приёма лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям медицинского работника» [15]. Позже Международное общество фармакоэкономических исследований (англ. *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)) разработало собственное гармонизированное определение термина медикаментозной приверженности или приверженности фармакотерапии (англ. *medication adherence*): «Медикаментозная приверженность — это степень соблюдения пациентом предписанного режима приёма лекарственного препарата» [16]. Также введён термин «неприверженность» (англ. *non-adherence*) фармакотерапии, который получил следующее определение: «приём менее 80 % от предписанных доз и/или приём слишком большого количества доз лекарственного препарата». Неприверженность связана с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, включая смерть [17], и дополнительных экономических затрат на лечение [18—20].

Неоптимальный уровень медикаментозной приверженности снижает эффективность фармакотерапии и считается важным препятствием на пути к достижению лучших результатов в лечении пациентов [21—23]. В докладе ВОЗ низкая медикаментозная приверженность была названа «всемирной проблемой поразительной величины» [15]. Само по себе явление плохой приверженности является проблемой, которую следует рассматривать как «диагностируемую и поддающуюся коррекции» [24]. Эта проблема имеет глобальное значение, особенно в более богатых странах, где системы здравоохранения уже находятся на достаточно высоком уровне, и дальнейшее повышение эффективности фармакотерапии может в значительной степени зависеть именно от повышения уровня приверженности пациентов [25]. Однако в настоящее время различные стратегии по выявлению низкой приверженности и её улучшению применяются довольно редко в рутинной клинической и фармацевтической практике. В российской медицинской практике на сегодняшний день роль контроля приверженности пациентов и использования вмешательств для её улучшения также недооценена, хотя данная проблема может быть названа следующим барьером на пути к повышению качества и эффективности оказываемой медицинской помощи пациентам с ССЗ в РФ.

Таким образом, **задачами** настоящего обзора стали: (1) рассмотреть распространённость явления низкой приверженности фармакотерапии ССЗ и его влияние на неблагоприятные клинические исходы и расходы здравоохранения, (2) изучить причины низкой медикаментозной приверженности, (3) проанализировать методы оценки уровня приверженности, (4) оценить вмешательства для улучшения приверженности фармакотерапии.

Распространённость явления низкой медикаментозной приверженности и его влияние на неблагоприятные клинические исходы и расходы здравоохранения

В целом приверженность фармакотерапии хронических заболеваний составляет примерно 50 % во всём мире [26]. Распространённость субоптимальных уровней приверженности при ССЗ составляет примерно 40 % [27, 28]. По оценкам других исследователей, до 50 % пациентов с ИБС в странах с высоким уровнем дохода не принимают ЛП в соответствии с назначениями врача [29].

Так, по данным одного из систематических обзоров, у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда (ИМ) приверженность фармакотерапии составила от 13 до 61 % [30]. В другом обзоре показатели приверженности в течение года после госпитализации по причине ИМ варьировали от 54 до 86 % [31]. В свою очередь, *Jackevicius CA, et al.* [32] обнару-

жили, что около 24 % пациентов даже не обращалась за получением назначений к седьмому дню выписки из стационара после перенесённого ИМ. По данным схожего исследования, среди пациентов, которым были выписаны рецепты на ацетилсалициловую кислоту, статины и бета-блокаторы после перенесённого ИМ, было показано, что больше 34 % пациентов прекратили приём хотя бы одного препарата, а 12 % прекратили приём всех трёх препаратов в течение одного месяца после выписки из стационара [33]. *Newby LK, et al.* [34] продемонстрировали, что в течение 6-12 месяцев после диагностики ИБС с помощью коронарной ангиографии (КАГ) примерно три четверти пациентов сообщили о постоянном приёме ацетилсалициловой кислоты (71 %), менее половины сообщили о постоянном приёме бета-блокаторов (46 %) и гиполипидемических средств (44 %), а всех трёх препаратов — лишь пятая часть (21 %). Другое исследование показало, что только 40 % пациентов продолжали принимать статины через 2 года после госпитализации по поводу ОКС [35].

В зарубежной литературе представлено достаточно доказательств того, что низкая приверженность к назначенной фармакотерапии тесно связана с неблагоприятными клиническими исходами и более высокими затратами на лечение больных ИБС [21, 36], а также пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [17, 37].

По данным одного из метаанализов (проанализировано 1 615 126 участников и 135 627 сердечно-сосудистых событий) было показано, что показатель отношение шансов (ОШ) для сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с хорошей приверженностью составил 0,80 (95 % ДИ 0,77-0,84). При хорошей приверженности к статинам, антигипертензивным препаратам и аспирину значения ОШ составили 0,85 (95 % ДИ 0,81-0,89), 0,81 (95 % ДИ 0,76-0,86) и 0,60 (95 % ДИ 0,31-1,16) соответственно. Для смерти от всех причин показатель ОШ в группе с хорошей приверженностью составил 0,62 (95 % ДИ 0,57-0,67). Соответствующие значения ОШ для смерти от всех причин составили 0,55 (95 % ДИ 0,46-0,67), 0,71 (95 % ДИ 0,64-0,78) и 0,45 (95 % ДИ 0,16-1,29) при хорошей приверженности к статинам, антигипертензивным препаратам и аспирину [38]. Результаты метаанализа, проведённого *DiMatteo MR, et al.*, продемонстрировали в среднем 26 % разницу в неблагоприятных клинических исходах при различных ССЗ между пациентами с низким и высоким уровнем приверженности [39].

В крупном ретроспективном исследовании американских учёных, включавшем около 625 000 больных артериальной гипертензией, было установлено, что пациенты с уровнем приверженности к антигипертензивной фармакотерапии менее 60 %, имели шансы на обращение за экстренной помощью и

госпитализацию по причине сердечно-сосудистого события на 30-40 % выше, чем пациенты с уровнем приверженности более 80 %, а годовые затраты на лечение одного пациента при этом были на 813 долларов больше [40]. В схожем по дизайну исследовании влияния приверженности фармакотерапии препаратами статинов на риск госпитализаций по причине ССЗ у пациентов с ИБС ($n = 57\ 511$) эти же авторы показали, что пациенты с уровнем приверженности к статинам менее 60 % имели шансы на госпитализацию выше, чем пациенты с уровнем приверженности более 80 % (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,21-1,31). При этом годовые прямые медицинские затраты, связанные с лечением ССЗ, на одного высоко приверженного пациента были на 294 доллара ниже ($p < 0,001$) [41].

Роль приверженности фармакотерапии статинами также была оценена в ретроспективном исследовании *Aubert RE, et al.*, включившем 10 227 пациентов. Согласно основным результатам данного исследования в группе высоко приверженных пациентов (более 80 %) частота госпитализаций была достоверно ниже (16 % против 19 %, $p < 0,01$), чем в группе пациентов с приверженностью менее 80 %. Объём прямых медицинских затрат (за исключением расходов на препараты статинов) был также достоверно ниже в группе пациентов с высоким уровнем приверженности (4 040 против 4 908 долларов на одного пациента, $p < 0,01$) [42].

Интересно, что по данным заболеваемости среди населения Европейского союза (ЕС), абсолютная разница риска, связанная с низкой приверженностью фармакотерапии при ССЗ, составила 13 на 100 000 смертей от ССЗ в год. Это около 9 % всех случаев сердечно-сосудистых осложнений в ЕС, которые могут быть связаны с низкой приверженностью [38].

Причины низкой приверженности фармакотерапии

ВОЗ классифицировала потенциальные причины неадекватного приёма лекарственных средств на 5 основных групп (табл. 1) [15]. Так, было отмечено, что наличие хронических заболеваний, протекающих бессимптомно и требующих длительной терапии, не мотивируют пациента к постоянному лечению. Также негативно влияют на приверженность сложность режима дозирования ЛП и развивающиеся нежелательные реакции. Среди факторов пациента прежде всего были выделены: молодой возраст, когнитивные нарушения, психические расстройства. Социально-экономические факторы, такие как низкий социальный статус, низкий уровень образования и низкая медицинская грамотность пациентов также зачастую сопряжены с неприверженностью.

В фармакотерапии ССЗ атеросклеротического генеза среди факторов низкой приверженности вы-

Таблица 1

Факторы низкой приверженности пациентов фармакотерапии

Категория факторов низкой приверженности	Примеры
Факторы системы здравоохранения	<ul style="list-style-type: none"> затруднённый доступ к услугам здравоохранения; недостаточная коммуникация между медицинским работником и пациентом; отсутствие преемственности ухода.
Факторы, связанные с характером заболевания	<ul style="list-style-type: none"> бессимптомное хроническое заболевание (отсутствие клинических проявлений); расстройства психического здоровья (например, депрессия).
Факторы, связанные с пациентом	<ul style="list-style-type: none"> физические нарушения (например, проблемы со зрением или координацией); когнитивные нарушения; психические расстройства; возраст; раса.
Факторы, связанные с назначенным лечением	<ul style="list-style-type: none"> сложность режима дозирования; нежелательные реакции.
Социально-экономические факторы	<ul style="list-style-type: none"> низкая грамотность; высокие затраты на лекарственные препараты; слабая социальная поддержка.

деляют стоимость ЛП, отсутствие доступности, нежелательные реакции и неправильное понимание пациентами потенциальных выгод от назначенной терапии [21, 43]. Например, было показано, что увеличение частоты дозирования препарата обратно пропорционально приверженности назначенной фармакотерапии [44].

В западных странах достаточно широко распространены исследования приверженности с использованием электронных устройств мониторинга, которые позволяют получить достаточно подробную информацию о поведении пациентов в отношении приёма ЛП. Результаты таких исследований продемонстрировали шесть различных моделей приёма препаратов среди пациентов с хроническими заболеваниями:

- примерно одна шестая пациентов близка к идеальному соблюдению режима;
- одна шестая принимают почти все дозы, но с некоторой нерегулярностью;
- одна шестая пропускает случайную однодневную дозу и имеет некоторое временное несоответствие назначенному режиму приёма;
- одна шестая уходит на «лекарственные каникулы» (временный полный отказ от приёма ЛП) три-четыре раза в год и периодически пропускает приём;
- одна шестая уходит на «лекарственные каникулы» ежемесячно или чаще, а также часто пропускает приём;
- и ещё одна шестая принимает ЛП регулярно, но не соблюдает рекомендованные дозы, тем самым создавая ложное впечатление о надлежащей приверженности [45, 46].

Также было выявлено, что пациенты обычно более внимательно соблюдают режим приёма ЛП в течение 5 дней до и после посещения врача, по сравнению с периодом через 30 дней после визита — данное явление известно, как «приверженность белого халата» [47, 48].

Несмотря на то, что во многих наблюдательных исследованиях была продемонстрирована связь между неадекватным приёмом ЛП и неблагоприятными клиническими исходами, была выражена некоторая обеспокоенность тем, что эта связь может быть, по крайней мере частично, обусловлена эффектом «здорового приверженца». Эффект «здорового приверженца» подразумевает, что более низкий риск неблагоприятных исходов, связанных с хорошей приверженностью, может быть суррогатным маркером общего здорового поведения пациента. Это подтверждается последующими результатами рандомизированных контролируемых исследований, в которых даже соблюдение пациентами режима приёма плацебо связано с лучшими результатами, чем у пациентов, неприверженных активному лечению. В одном из метаанализов было показано, что хорошая приверженность к приёму плацебо сопровождалась снижением смертности по сравнению с плохой приверженностью к приёму плацебо, причём отношение шансов и доверительный интервал оказались весьма близкими к значениям, установленным в группе активного лечения (ОШ 0,56; 95 % ДИ 0,43—0,74) [49].

Различные факторы низкой приверженности фармакотерапии и модели поведения пациентов в отношении приёма ЛП являются полезной информацией для медицинских работников, которые должны выявлять пациентов с низким уровнем приверженности и предпринимать необходимые меры.

Методы оценки приверженности фармакотерапии

Низкая медикаментозная приверженность всегда должна учитываться в качестве одной из основных причин неэффективности проводимой фармакотерапии. Таким образом, клиницисты и исследователи, нуждаются в недорогих, относительно простых в применении методах, точно определяющих текущее поведение пациента, принимающего ЛП, а также потенциальные внешние барьеры или личные убеждения, которые могут повлиять на приверженность пациента. Неспособность адекватно выявлять и устранять плохую приверженность может привести к повышению частоты случаев назначения более высоких дозировок лекарств, тем самым увеличивая риск нежелательных реакций [50], способствуя появлению ошибочных диагнозов, ненужных рекомендаций и дальнейшего ухудшения течения уже имеющихся заболеваний [22].

Существует множество подходов для оценки приверженности фармакотерапии. Методы, доступные для измерения приверженности, могут быть разделены на прямые и косвенные (табл. 2). Прямые методы потенциально обладают наиболее высокой точностью в оценке приверженности, но при этом являются наиболее дорогостоящими и трудоёмкими. Такие методы сложно применимы в рутинной клинической практике, к тому же, в связи с целым рядом этического-правовых моментов, доступны к использованию только в рамках клинических исследований, в которых получено согласие пациента на забор биологического материала [51]. В свою очередь, косвенные методы являются наиболее простыми в использовании и дешёвыми при реализации, а их точность хоть и более подвержена воздействию со стороны пациента, но всё равно достаточно сильно коррелирует как с результатами прямых методов, так и с риском неблагоприятных клинических исходов и степенью достижения целевых уровней фармакотерапии при хорошо спланированном дизайне исследования.

В условиях отсутствия «золотого стандарта» выбор метода оценки приверженности в конкретной ситуации зависит от ряда факторов: особенности популяции пациентов и назначенной фармакотерапии, амбулаторное или стационарное наблюдение, рутинная практика или клиническое исследование, уровень организации системы лекарственного обеспечения [21]. Определённые методы оценки приверженности могут быть предпочтительными в конкретных клинических или исследовательских условиях, при этом комбинация методов обеспечивает максимальную точность [52—54].

За рубежом особое внимание уделяется методам оценки медикаментозной приверженности с помощью электронных систем учёта отпуска ЛП по рецептам (англ. *patient refill record*). Как правило, именно таким методам отдаётся предпочтение при проведении научных исследований, посвящённых оценке привер-

женности и её влиянию на эффективность фармакотерапии. Кроме того, в США данный метод часто используется в рутинной практике аптечных учреждений, которые составляют отчёты о приверженности пациентов по запросу служб здравоохранения.

Наиболее распространёнными методами оценки приверженности лекарственной терапии с использованием систем учёта рецептов являются: расчёт показателей «коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом» (англ. *Medication Possession Ratio, MPR*) и «доли покрытых дней» (англ. *Part of Days Covered, PDC*). Оба данных показателя отражают «обеспеченность» отдельного пациента или популяции больных назначенными ЛП. Так, показатель MPR определяется как отношение общего количества (суммы) дней по всем рецептам на определённый препарат в определённом временном периоде к количеству дней в данном периоде, а показатель PDC — как отношение общего количества дней, обеспеченных рецептами, в определённом временном периоде к количеству дней в периоде [55].

$$MPR = \frac{\text{Общее количество дней по рецептам за период наблюдения}}{\text{Количество дней в периоде наблюдения}}$$

$$PDC = \frac{\text{Общее количество дней в периоде наблюдений, «покрытых» рецептами}}{\text{Количество дней в периоде наблюдения}}$$

При интерпретации результатов оценки с помощью данных показателей, в большинстве случаев категория приверженного пациента соответствует уровню приверженности фармакотерапии не менее 80 %, что является общепринятым пороговым значением и для ряда других методов оценки приверженности [16].

Важно отметить, что показатель MPR может завышать приверженность фармакотерапии. Например, если пациент будет обращаться за новым рецептом, не дожидаясь конца действия старого, в таком случае количество дней, обеспеченных препаратом согласно рецептам, будет превышать количество дней в периоде наблюдения, то есть показатель MPR может превышать 100 %. Особенно значимым это может быть при расчёте среднего значения MPR в популяции пациентов: уровень приверженности может оказаться искажённым в лучшую сторону. Иногда, чтобы этого избежать, индивидуальные показатели MPR «округляются» до 100 %. В свою очередь показатель PDC лишён данного недостатка, так как не учитывает дни, когда старый рецепт накладывается на новый.

Не менее распространённым в зарубежной практике косвенным методом оценки приверженности фармакотерапии является оценка с использованием различных опросников, предназначенных для пациента. При этом некоторые опросники в англоязычной литературе обозначаются английским термином «scale» («шкала»), как бы подчёркивая, что направлены на «измерение» или количественную оценку приверженности пациента фармакотерапии. Следует отметить, что метод оценки приверженности с использованием

Таблица 2

Методы оценки приверженности фармакотерапии

Категория метода	Метод	Преимущества	Недостатки
Прямые методы	Непосредственное наблюдение за терапией	Высокая точность	Пациент может намеренно не проглотить препарат; непрактично для рутинного использования
	Измерение концентрации препарата и/или его метаболитов в крови	Объективность	Вариабельность метаболизма и явление «приверженность белому халату» могут дать ложное мнение о приверженности пациента; высокая стоимость
	Измерение концентрации «биологических маркеров» в крови	Объективность; возможность использования при приёме плацебо	Вариабельность метаболизма и явление «приверженность белому халату» могут дать ложное мнение о приверженности пациента; высокая стоимость
Косвенные методы	Анкеты, опросники, шкалы для пациентов	Простота; низкая стоимость; применимо для рутинной клинической практики	Результаты могут быть искажены пациентом; затруднена оценка приверженности к отдельным ЛП
	Подсчёт остаточных количеств препарата	Объективность; простота; возможность количественного анализа	Результаты могут быть искажены пациентом (например, пациент может просто выбрасывать ЛП)
	Оценка количества препарата, полученного по рецепту	Объективность; лёгкий доступ к данным	Количество ЛП, полученного по рецепту, не всегда эквивалентно количеству, принятому пациентом; требуется специальная аптечная система учёта
	Оценка клинического ответа пациента на фармакотерапию	Простота	Возможно влияние других факторов
	Электронное мониторингирование	Высокая точность; возможность количественного анализа; возможность отслеживания закономерностей приёма ЛП	Высокая стоимость; необходимость синхронизации данных
	Измерение физиологических параметров пациента	Простота	Возможно влияние других факторов
	Дневник приёма препаратов	Возможность получения более детальной информации	Информация может быть искажена пациентом

шкал и опросников рекомендуется многими западными специалистами как один из наиболее предпочтительных для мониторинга приверженности в рутинной клинической практике, особенно у пациентов с ССЗ [56—58]. Преимущества применения опросников очевидны: низкие затраты, простота в управлении, ненавязчивость, возможность получить информацию об отношении и убеждениях пациентов относительно назначенной фармакотерапии. Потенциальные ограничения заключаются в том, что способность пациента понимать элементы опросника и его готовность раскрывать информацию могут повлиять на точность ответов, а следовательно, на достоверность оценки. Однако анализ гетерогенности результатов оценки медикаментозной приверженности в одном из исследований показал отсутствие статистически значимой разницы ($p = 0,82$) при применении шкал (опросников) и других методов оценки [44].

В настоящее время существует достаточно большое количество шкал и опросников для измерения приверженности пациентов, среди которых с точки зрения характера получаемой информации можно выделить пять основных групп. В табл. 3 указаны основные представители каждой группы, а также указаны типы популяций пациентов, в которых проводились крупные валидационные исследования соответствующих шкал. Шкалы группы 1 позволяют получить информацию только об особенностях поведения пациента, связанного с приёмом ЛП; шкалы группы 2 — информацию об особенностях поведения пациента и о барьерах к высокой приверженности, с которыми сталкивается пациент; шкалы группы 3 — информацию только о барьерах к приверженности; шкалы группы 4 — информацию только об убеждениях пациентов, связанных с приверженностью; шкалы группы 5 — информацию о барьерах и убеждениях.

Классификация шкал оценки приверженности фармакотерапии

ИБС	ХСН	АГ	ДЛП	СД	Название шкалы	Группа
		+	+	+	Adherence Self-Report Questionnaire	Группа 1: Поведение
+					Gehi et al. Adherence Question	
		+			Medication Adherence Rating Scale-5	
		+			Stages of Change for Adherence Measure	
		+			Adherence to Refills and Medications Scale	Группа 2: Поведение и Барьеры
	+			+	Adherence Starts with Knowledge-12	
	+			+	Adherence Starts with Knowledge-20	
		+			Brief Medication Questionnaire	
		+			Choo et al. Questionnaire	
		+			Fodor et al. Adherence Questionnaire	
		+			Hill-Bone Compliance Scale-10	
		+			Hill-Bone Compliance Scale-14	
+	+	+	+	+	Morisky Medication Adherence Scale	
+	+	+	+	+	Reported Adherence to Medication Scale	
	+	+	+	+	Medication Adherence Questionnaire	Группа 3: Барьеры
		+			Medication Adherence Self-Efficacy Scale	
		+			Medication Adherence Self-Efficacy Scale-Revised	
			+		Medication Adherence Reasons Scale	
+		+	+	+	Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale	
+	+	+		+	Beliefs about Medicines Questionnaire	Группа 4: Убеждения
		+			Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension	Группа 5: Барьеры и Убеждения

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия; СД — сахарный диабет.

Как правило, большинство оценочных шкал разделяет изучаемую популяцию пациентов на группы приверженных и неприверженных фармакотерапии. Также существуют опросники, которые помогают оценить так называемую «самоэффективность приверженности» пациента (англ. *medication self-efficacy*), возможные барьеры к тому, чтобы быть приверженным, или убеждения пациента касательно терапии, назначенной врачом. В контексте проблемы приверженности термин «самоэффективность» отражает «веру» пациента в способность быть приверженным лечению в течение длительного времени, несмотря на воздействие различных факторов.

Однозначного «золотого стандарта» при выборе шкалы для измерения приверженности не существует. Тем не менее, наиболее близким к «золотому стандарту» является шкала оценки приверженности фармакотерапии Мориски-Грина (*Morisky DE, et al.* — *Morisky Medication Adherence Scale, MMAS*)

[59]. Существует две версии данного опросника. Более ранняя первая версия состояла из 4 вопросов, обладала умеренной надёжностью (англ. *internal consistency reliability*), описываемой коэффициентом альфа Кронбаха ($\alpha = 0,61$), хорошим рейтингом ответа у пациентов (70-80 %), чувствительностью (0,81), специфичностью (0,44), а также хорошей корреляцией с критериями валидации [60, 61]. Каждый вопрос шкалы подразумевает ответ в формате «ДА» (0 баллов) или «НЕТ» (1 балл), что позволяет выделить три уровня приверженности пациента фармакотерапии: низкий (0-1 балл), средний (2-3 балла) и высокий (4 балла). Шкала MMAS-4 направлена в первую очередь на выявление неприверженности, ассоциированной с невнимательностью, забывчивостью, проявлением побочных эффектов ЛП или наоборот их выраженной эффективностью. Следует отметить, что данная шкала изначально разрабатывалась и валидировалась на популяции пациентов с артери-

альной гипертензией, а уже позднее проходила валидацию в других популяциях, прежде всего при хронических ССЗ.

В дальнейшем этими же авторами была разработана более совершенная версия шкалы Мориски-Грина, состоящая из 8 вопросов. Шкала MMAS-8 показала более высокие показатели валидации: надёжность $\alpha = 0,83$, показатель отклика пациентов 98 %, чувствительность 0,93, специфичность 0,53, а также сохранила высокую корреляцию с критериями валидации [62]. Принцип интерпретации результатов аналогичен предыдущей версии — шкала также позволяет выделить три уровня приверженности фармакотерапии: низкий (менее 6 баллов), средний (6-7 баллов) и высокий (8 баллов). Таким образом, использование шкалы MMAS-8 является предпочтительной методикой для оценки медикаментозной приверженности у пациентов с хроническими ССЗ, но при необходимости более детального анализа факторов, ассоциированных с низкой приверженностью, возможно рассмотрение и других шкал как наиболее предпочтительных.

Так, шкала SEAMS (англ. *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale*) [63] является представителем группы шкал, предназначенных для идентификации различных барьеров, препятствующих высокой приверженности пациента. Шкала SEAMS была направлена на оценку «самоэффективности» приверженности. Примечательно, что шкала была валидирована в популяции пациентов с установленной ИБС и показала высокий показатель надёжности ($\alpha = 0,89$) и значительную корреляцию с критериями валидации [64]. Опросник состоит из 13 вопросов, ответ на каждый из которых представлен в виде шкалы Лайкерта: абсолютно уверен — 3 балла, в некоторой степени уверен — 2 балла, совершенно не уверен — 1 балл. Таким образом, данный опросник позволяет количественно (в диапазоне от 13 до 39 баллов) оценить самоэффективность пациента в отношении медикаментозной приверженности. Шкала SEAMS является надёжным и эффективным инструментом для выявления барьеров к приверженности у пациентов с различными хроническими ССЗ и уровнями грамотности [61].

При выявлении факторов, ассоциированных с низкой медикаментозной приверженностью, не стоит забывать и про возможные убеждения пациентов относительно назначенной им фармакотерапии. Так, опросник BMQ (англ. *Beliefs about Medicines Questionnaire*) [65] является гибким инструментом для сбора информации, касающейся «веры» пациентов в необходимость приёма ЛП и отношения к терапии в целом. Данный инструмент состоит из 18 элементов, обладает хорошими рейтингом ответа пациентов (57-93 %), высокой надёжностью ($\alpha = 0,70$) и так же, как и рассмотренные выше шкалы, показал значительную корреляцию с критериями валидации [62].

Помимо описанных выше шкал в таблице 4 представлены также и другие инструменты, которые используются для оценки приверженности фармакотерапии у пациентов с различными ССЗ.

Таким образом, метод применения шкал (опросников) для оценки приверженности является достаточно эффективным, достоверным и удобным способом выявления неприверженных фармакотерапии пациентов, а также факторов с этим ассоциированных. Данный метод применим как в исследовательских целях для подтверждения эффективности вмешательств, направленных на повышение уровня приверженности, так и в рутинной практике для контроля приверженности назначенной фармакотерапии.

Виды вмешательств, направленных на повышение приверженности фармакотерапии

Вышеописанные методы оценки позволяют выявлять пациентов с низкой приверженностью фармакотерапии, что даёт возможность разрабатывать стратегии вмешательств, нацеленных на её повышение. Подобные вмешательства могут оказывать значимое влияние на эффективность фармакотерапии [96]. Большинство методов, направленных на повышение уровня приверженности, включают в себя комбинации различных категорий вмешательств [97], и такой многофакторный подход показал свою эффективность для большинства пациентов [98, 99]. В табл. 5 перечислены основные категории данных вмешательств.

По данным литературы за рубежом широкую распространённость приобрела стратегия мобильного здравоохранения (англ. *mHealth*), например с использованием технологий телемедицины с акцентом на двустороннюю связь между пациентом и специалистом здравоохранения. Также, одной из самых популярных категорий вмешательства в медикаментозную приверженность является система напоминаний о необходимости приёма ЛП. Часто вышеперечисленные категории могут комбинироваться в одной комплексной программе вмешательств [100]. Тем не менее было установлено, что комплексные вмешательства дают схожие результаты по сравнению с простыми однокомпонентными, которые могут стать многообещающим способом улучшения приверженности к лечению в группе больных с ССЗ, поскольку они проще для реализации в различных условиях и в больших масштабах [44].

Принципы доказательной медицины диктуют необходимость в оценке эффективности предлагаемых стратегий повышения приверженности с целью их дальнейшего внедрения в рутинную клиническую практику. В качестве критериев эффективности, как правило, используются результаты оценки приверженности косвенными методами, такими как шкалы (опросники) и системы учёта отпуска ЛП (показате-

Характеристика основных шкал, используемых для оценки приверженности фармакотерапии

Название шкалы	Ссылка на оригинальное исследование	Кол-во вопросов	Кол-во исследований по разработке и поиску корреляций	Корреляция (по критериям валидации)	Критерии валидации	Объём выборки в оригинальном исследовании
Группа 1: Поведение						
Stages of Change for Adherence Measure	[66]	2	1	Значительная	Электронный мониторинг и другие шкалы	731
Medication Adherence Rating Scale-5	[67]	5	3	Значительная	Концентрация препарата и самоотчёты пациентов Аптечные записи	255
	[68]			Незначительная		128
Grymonpre, et al. Adherence Question	[69]	1	1	Значительная	Аптечные записи и подсчёт доз	135
Gehi, et al. Adherence Question	[20]	1	1	Значительная	Клинические исходы	1015
Adherence Self-Report Questionnaire	[70]	1	Значительная Незначительная	Электронный мониторинг Электронный мониторинг и другие шкалы	245 78	
	[71]					
Группа 2: Поведение и Барьеры						
Reported Adherence to Medication Scale	[65] [72]	4	2	- Значительная	- Другие шкалы	524 271
Morisky Medication Adherence Scale	[62]	8	3	Значительная	Клинические исходы Аптечные записи Аптечные записи	1367 87 151
	[73] [74]			Значительная Значительная		
Hill-Bone Compliance Scale-14	[75]	14	1	Значительная	Клинические исходы	718
Hill-bone Compliance Scale-10	[19]	10	1	Значительная	Клинические исходы	98
Fodor, et al. Adherence Questionnaire	[76]	9	1	Значительная	Клинические исходы	359
Choo, et al. Questionnaire	[77]	5	1	Значительная	Электронный мониторинг	286
Brief Medication Questionnaire	[78]	9	1	Значительная	Электронный мониторинг	43
Adherence Starts with Knowledge-20	[79]	20	2	Значительная	Самоотчёты пациентов Аптечные записи Другие шкалы	605
	[80]			Незначительная Значительная		112
Adherence Starts with Knowledge-12	[81]	12	1	Значительная	Аптечные записи и другие шкалы	112
Adherence to Refills and Medications Scale	[82]	12	1	Значительная	Клинические исходы, аптечные записи и другие шкалы	435

Группа 3: Барьеры						
Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale	[63]	13	1	Значительная	Другие шкалы	436
Medication Adherence Reasons Scale	[83]	15	1	Значительная	Другие шкалы	840
Medication Adherence Self-Efficacy Scale-Revised	[84]	13	1	Значительная	Электронный мониторинг и другие шкалы	168
Medication Adherence Self-Efficacy Scale	[85]	26	1	Незначительная	Клинические исходы	72
Medication Adherence Questionnaire	[60]	4	8	Значительная	Клинические исходы	290
	[86]			Значительная	Аптечные записи	377
	[87]			Незначительная	Аптечные записи	128
	[88]			Значительная	Электронный мониторинг, подсчёт доз и концентрация препарата	385
	[89]			Значительная	Клинические исходы	186
	[90]			Незначительная	Подсчёт доз	319
	[91]			Значительная	Подсчёт доз	413
[61]	Значительная	Клинические исходы	294			
Группа 4: Убеждения						
Beliefs about Medicines Questionnaire	[65]	18	4	Значительная	Другие шкалы	524
	[92]			Значительная	Другие шкалы	324
	[93]			Значительная	Другие шкалы	192
	[94]			Значительная	Другие шкалы	275
Группа 5: Барьеры и Убеждения						
Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension	[95]	10	2	Значительная	Электронный мониторинг, аптечные записи и другие шкалы	255

ли MPR или PDC). Продолжительность мониторинга эффективности вмешательств также заслуживает внимания. Оценку приверженности необходимо осуществлять не только в первичной и конечной точках исследования, но и через определенный период времени от окончания вмешательства. Измерение отдалённых результатов важно для того, чтобы определить, сохраняются ли эффекты вмешательства с течением времени [44].

По данным одного из крупных систематических обзоров (10 706 пациентов), программы вмешательств, независимо от их типа, значительно улучшали медикаментозную приверженность (ОШ 1,52; 95 % ДИ 1,25-1,86; $p < 0,001$). Результаты отдельных исследований, вошедших в данный обзор, представлены в табл. 6. Примечательно, что программы вме-

шательства продемонстрировали даже большую эффективность по результатам выборочного анализа только высококачественных исследований (ОШ 1,70; 95 % ДИ 1,20-2,41; $p = 0,003$). В этой же работе было показано отсутствие статистически достоверной разницы между эффективностью простых и комплексных вмешательств ($p = 0,60$) [44].

По данным другого систематического обзора [101], включившего 17 исследований (17 448 пациентов), эффективность вмешательств оценивали не только по уровню приверженности, но и по динамике артериального давления (АД) и холестерина ЛПНП. Среднее изменение значений систолического АД в контрольных группах варьировалось от -13,2 мм рт. ст. до +7,3 мм рт. ст. и от -22,0 мм рт. ст. до 0,3 мм рт. ст. в группах вмешательств, а холестерина ЛПНП —

Таблица 5

Классификация категорий вмешательств для улучшения приверженности пациентов фармакотерапии

Категория вмешательства	Определение
1. Обучение пациентов.	Предоставление любой устной, письменной или визуальной информации и учебных материалов при индивидуальных встречах или групповых занятиях.
2. Консультации.	Обсуждение с пациентом важности приёма лекарств, возможных побочных эффектов, барьеров к приверженности, а также методов изменения поведения в отношении приёма ЛП.
3. Усиление амбулаторной помощи.	Регулярный контакт с пациентом с целью контроля за соблюдением режима приёма ЛП (посредством очных/телефонных консультаций).
4. Медицинские вспомогательные средства.	Предоставление медицинских памяток (карточки, содержащие информацию о наименовании ЛП, дозировке и времени приёма), лекарственных органайзеров и различного вида «таблетниц».
5. Упрощение режима приёма препаратов.	Уменьшение кратности приёма ЛП, назначение фиксированных комбинаций ЛП.
6. Напоминания.	Телефонные звонки, автоматические голосовые сообщения, текстовые сообщения (SMS), электронная почта.
7. Финансовые стимулы.	Увеличения доли цены ЛП, покрываемой страховой компанией, в случае высокой приверженности пациента.
8. Мультидисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи.	Сотрудничество медицинских работников разных специальностей при оказании медицинской помощи пациентам (например, взаимодействие врача и фармацевта).
9. Организация медицинского «наставничества».	Индивидуальная или групповая поддержка пациентов, предоставляемая родственниками, коллегами или близкими людьми.
10. Постоянное наблюдение за терапией.	Непосредственное наблюдение за приёмом ЛП медицинскими работниками или членами семьи.

Таблица 6

Эффективность комплексных вмешательств, направленных на повышение медикаментозной приверженности пациентов

Исследование	ОШ	ДИ	p	Компоненты вмешательств (см. таблицу 5)								
				1	2	3	4	5	6	7	8	
Bond et al.	1,001	0,798-1,257	0,990	+		+						+
Calvert et al.	1,840	0,875-3,867	0,108	+	+	+	+					+
Castellano et al.	1,486	1,101-2,005	0,010					+				
Choudhry et al.	1,314	1,197-1,442	0,000								+	
Gould et al.	3,086	0,121-78,430	0,495	+			+					
Gujral et al.	0,849	0,395-1,824	0,675		+	+						+
Ho et al.	2,954	1,458-5,983	0,003	+	+	+	+			+		+
Jiang et al.	1,673	0,962-2,908	0,068	+	+	+						
Khonsari et al.	12,273	3,405-44,236	0,000							+		
Kripalani et al.	1,088	0,600-1,972	0,782		+	+		+				
Lourenco et al.	2,044	1,046-3,994	0,036		+	+						
Ma et al.	1,093	0,732-1,633	0,664	+	+	+	+					+
Ostbring et al.	0,514	0,085-3,109	0,469	+	+	+						+
Park et al.	2,861	0,954-8,584	0,061	+						+		
Polack et al.	2,309	0,133-40,209	0,566	+	+							+
Rinfret et al.	2,321	1,519-3,547	0,000	+	+	+						
Итого	1,520	1,245-1,856	0,000									

от -25,1 мг/дл до 2,2 мг/дл и от -33,2 мг/дл до 5,3 мг/дл соответственно. Исследование «UMPIRE» продемонстрировало улучшение приверженности пациентов опытной группы на 21 % в сравнении с контрольной (ОШ 1,33; 95 % ДИ 1,26-1,41, $p < 0,001$) с одновременным снижением САД (-2,6 мм рт. ст., 95 % ДИ -4,0 — -1,1 мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП (-4,2 мг/дл; 95 % ДИ -6,6 — -1,9 мг/дл) [113]. Исследование «SPREAD» продемонстрировало улучшение приверженности в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,62; 95 % ДИ 1,32-5,19), а также снижение средних показателей САД (124,4 по сравнению с 128,0; $p = 0,002$) и индекса массы тела (24,4 кг/м² по сравнению с 25,0 кг/м², $p < 0,0001$) в группе вмешательства [112]. Таким образом, на данный момент трудно сделать однозначный вывод о влиянии подобных вмешательств на эффективность фармакотерапии, выраженной в изменении целевых показателей.

Особый интерес представляют работы, в которых изучалось влияние вмешательств в приверженность фармакотерапии на неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ССЗ. Так, по данным пяти исследований, не было выявлено никаких существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий, повторных госпитализаций и смертей [102—105, 107]. С другой стороны, Choudhry NK, et al. показали значительное снижение частоты проявления основных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенёвших ИМ [108]. Также еще в трёх исследованиях с различными программами вмешательств (короткие сообщения-напоминания, консультации медицинских работников, использование фиксированных комбинаций ЛП) был продемонстрирован положительный эффект не только на приверженность, но и на частоту одного или более клинических исходов у пациентов с ИБС [106, 112, 113].

Таким образом, на данный момент показано однозначное улучшение показателей медикаментозной приверженности среди пациентов с ССЗ при применении специально разработанных программ вмешательств, при том, что сам метод оценки приверженности не играет существенной роли. Однако о прямом влиянии данных программ вмешательств на целевые уровни и клинические исходы говорить однозначно нельзя в силу того, что сложно оценить самостоятельный вклад высокой приверженности в изменение данных показателей. В свете этого встаёт вопрос о необходимости проведения длительных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности разработанных программ вмешательств.

Заключение

Исходя из представленных в обзоре данных распространённость низкой приверженности фармакотерапии среди пациентов с ССЗ достаточно высока и примерно одинакова для всех назначаемых при дан-

ной патологии фармакологических групп ЛП, в среднем составляя около 40-50 %. Причины, приводящие к формированию низкого уровня приверженности, в равной степени могут возникать как на стороне пациента, так и на стороне системы здравоохранения. В таких условиях возникает острая необходимость в конкретных действиях со стороны медицинских работников, направленных на выявление пациентов с низкой приверженностью в рутинной клинической практике.

Следовательно, практическое здравоохранения нуждается в эффективных и доступных методах оценки приверженности, при этом прямые методы в данном случае по стоимости и трудоёмкости проигрывают косвенным, что делает маловероятным их рутинное использование. Наиболее рациональным представляется использование таких косвенных методов, как шкалы (опросники) для пациентов и электронные системы учёта рецептов. Важным преимуществом шкал является простота использования и возможность выявления различных факторов, ассоциированных с низким уровнем приверженности. В то время как оценка приверженности с помощью системы учёта рецептов лишена погрешности, связанной с ответами пациента на отдельные вопросы, а также позволяет установить уровень приверженности к конкретным ЛП.

Поскольку плохая приверженность фармакотерапии остаётся одним из ключевых препятствий в реализации полного потенциала эффективных сердечно-сосудистых ЛС, разработка экономически эффективных мер по повышению приверженности должна считаться одним из приоритетов развития системы оказания медицинской помощи. Многие исследования, проведённые западными коллегами, продемонстрировали определённую результативность комплексных программ, направленных на повышение приверженности пациентов с ССЗ. Однако существует острая необходимость в дальнейшем проведении рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния таких программ на эффективность фармакотерапии (достижение целевых уровней, снижение риска неблагоприятных клинических исходов), в том числе с учётом экономической составляющей, на различных уровнях системы здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Фитилёв С.Б. — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; Возжаев А.В. — разработка плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Шкрёбнёва И.И. — редактирование текста рукописи; Ключев Д.А., Степанян Л.Н. — анализ литературных данных, написание текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович

SPIN-код: 8287-8456

д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва

Возжаев Александр Владимирович**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Шкребнёва Ирина Ивановна

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Клюев Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0003-2400-3938

SPIN-код: 8960-7798

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Степанян Люсинэ Наириевна

ORCID ID: 0000-0002-6012-8917

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Fitilev Sergey

SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

Vozzhaev Alexander**Corresponding author**

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Shkrebniova Irina

SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Kliuev Dmitry

ORCID ID: 0000-0003-2400-3938

SPIN code: 8960-7798

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Stepanyan Liusine

ORCID ID: 0000-0002-6012-8917

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Литература / References

- World Health Organization (2004) Atlas of Heart Disease and Stroke, Vol. 2015. WHO, Geneva.
- WHO media centre. Cardiovascular diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>(accessed 10 Jan 2016).
- Okraїnec K, Banerjee DK & Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *American Heart Journal*. 2004;148(1):7-15. DOI:10.1016/j.ahj.2003.11.027
- Baroletti S & Dell'Orfano H. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2010;121(12):1455-1458.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-7.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29—322.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern*. 2005;143:659-72.
- Clark AM, Haykowsky M, Kryworuchko J, et al. A meta-analysis of randomized control trials of home-based secondary prevention programs for coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:261-70.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-86.
- Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:532-40.
- Briffa TG, Hobbs Ms, Tonkin A, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:107-13.
- World Health Organization (WHO). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-47. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(11);1-730.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
- Lambert EV, Steyn K, Stender S, et al. Cross-cultural validation of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale in a South African, primary healthcare setting. *Ethn Dis*. 2006;16:286-91.
- Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart

disease: the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1798-803.

21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.

22. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J.* 2011;162:412-424.

23. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2010;362:1553-1555.

24. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA.* 2013;309:2105-2106.

25. Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for Safe, Effective and Cost-effective Use of Medicines in Europe. ABC Project newsletter [Internet]. 2009; Available from: http://abcproject.eu/img/ABC_newsletter_06_03_2009.pdf (29 July 2013).

26. Schmittiel JA, Nichols GA, Dyer W, et al. Health care system-level factors associated with performance on Medicare STAR adherence metrics in a large, integrated delivery system. *Med Care.* 2015;53(4):332-7.

27. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a metaanalysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940-8.

28. Bowty AD, Shrank WH, Lee JL, et al. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med.* 2011;26:1479-91.

29. Laba T-L, Bleasel J, Brien J-A. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: a systematic review. *International Journal of Cardiology.* 2013;167(6):2430-2440.

30. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-62.

31. Chen H-Y, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, & Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care.* 2015;44(4):299-308. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2015.02.004

32. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1028-1036.

33. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166:1842-1847.

34. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113:203-212.

35. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:462-467.

36. Zullig LL, Ramos K & Bosworth H.B. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports.* 2017;19(11). DOI: 10.1007/s11886-017-0918-y

37. Poluzzi E, Piccini C, Carta P, et al. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;67(4):407-414.

38. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal.* 2013;34(38):2940-2948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295

39. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40(9):794-811.

40. Pittman DG, Tao Z, Chen W, Stettin GD. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care.* 2010;16(8):568-576

41. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol.* 2011;107(11):1662-1666

42. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care.* 2010;16(6):459-466

43. Rosenbaum L. Beyond belief — how people feel about taking medications for heart disease. *N Engl J Med.* 2015;372:183-7.

44. Santo K, Kirkendall S, Laba T-L, et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and

meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23(10):1065-1076. DOI: 10.1177/2047487316638501

45. Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:345-56.

46. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:212-20.

47. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150:1377-8.

48. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med.* 1990;150:1509-10.

49. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.

50. Dragomir A, Cote R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48:418-425.

51. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):91-95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95

52. Spilker B. Methods of assessing and improving compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B, eds. Patient compliance in medical practice and clinical trials. *New York: Raven Press.* 1991:37-56.

53. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134:968-77. [Erratum, *Ann Intern Med* 2002;136:175.]

54. Turner BJ, Hecht FM. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med.* 2001;134:1004-6.

55. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Annals of Pharmacotherapy.* 2006;40(7-8),1280—1288. DOI:10.1345/aph.1h018.

56. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e5641.

57. Horne R, Weinman J, Barber N, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. *London: NCCSDO.* 2005;40-6.

58. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, et al. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. *London: NICE* 2009.

59. Čulig (Culig), Josip & Leppée, Marcel. From Morisky to Hill-Bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Collegium antropologicum.* 2014;38:55-62.

60. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.

61. Wang Y, Lee J, Tang WE, Toh MP, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* 2012;29:338-44.

62. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008;10:348-54.

63. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in Low-Literacy Patients With Chronic Disease. *Journal of Nursing Measurement.* 2007;15(3):203-219. DOI: 10.1891/106137407783095757

64. Nguyen T-M-U, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;77(3):427-445. DOI: 10.1111/bcp.12194

65. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1999;14:1-24.

66. Willey C, Redding C, Stafford J, et al. Stages of change for adherence with medication regimens for chronic disease: development and validation of a measure. *Clin Ther.* 2000;22: 858-71.

67. Jonsdottir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:169-75.

68. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventive medication. *Psychol Health.* 2002;17:17-32.

69. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32: 749-54.

70. Schroeder K, Fahey T, Hay AD, Montgomery A, Peters TJ. Adherence to antihypertensive medication assessed by self-report was associated with electronic monitoring compliance. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:650-1.
71. Zeller A, Ramseier E, Teagtmeyer A, Battagay E. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res*. 2008; 31:2037-43.
72. Schuz B, Wurm S, Ziegelmann JP, et al. Changes in functional health, changes in medication beliefs, and medication adherence. *Health Psychol*. 2011;30:31-9.
73. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, et al. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15:59-66.
74. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost*. 2012;108:1-7.
75. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale. *Summer*. 2000;15:90-6.
76. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, Dorner T, Lietava J, Sonkodi S, Rieder A, Turton P. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens* 2005; 23: 1261—6.
77. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, Canning C, Platt R. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999; 37: 846—57.
78. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999; 37: 113—24.
79. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, Flowers PW. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2127—38.
80. Matza LS, Yu-Isenberg KS, Coyne KS, Park J, Wakefield J, Skinner EP, Wolever RQ. Further testing of the reliability and validity of the ASK-20 adherence barrier questionnaire in a medical center outpatient population. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2197—206.
81. Matza LS, Park J, Coyne KS, Skinner EP, Malley KG, Wolever RQ. Derivation and validation of the ASK-12 adherence barrier survey. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1621—30.
82. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health* 2009; 12: 118—23.
83. Unni EJ, Farris KB. Development of a new scale to measure self-reported medication nonadherence. *Res Social Adm Pharm*. 2015 May-Jun;11(3):e133-43. doi: 10.1016/j.sapharm.2009.06.005. Epub 2009 Oct 9.
84. Fernandez S, Chaplin W, Schoenthaler AM, Ogedegbe G. Revision and validation of the medication adherence self-efficacy scale (MASES) in hypertensive African Americans. *J Behav Med* 2008; 31: 453—62.
85. Ogedegbe G, Mancuso CA, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 520—9.
86. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1363—8.
87. van de Steeg N, Sielk M, Pentzek M, Bakx C, Altiner A. Drug-adherence questionnaires not valid for patients taking blood-pressure-lowering drugs in a primary health care setting. *J Eval Clin Pract* 2009; 15: 468—72.
88. Toll BA, McKee SA, Martin DJ, Jatlow P, O'Malley SS. Factor structure and validity of the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) with cigarette smokers trying to quit. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 597—605.
89. Hill-Briggs F, Gary TL, Bone LR, Hill MN, Levine DM, Brancati FL. Medication adherence and diabetes control in urban African Americans with type 2 diabetes. *Health Psychol* 2005; 24: 349—57.
90. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: 152—64.
91. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, Guimaraes P, Fraser D, Deppen P, Brocht A, Weaver C, Bennett S, Investigators NN-P, Coordinators. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Mov Disord* 2007; 22: 822—7.
92. Mardby AC, Akerlind I, Jorgensen T. Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients. *Patient Educ Couns* 2007; 69: 158—64.
93. Brown C, Battista DR, Bruhlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005; 43: 1203—7.
94. Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Sys Pharm* 2009; 66: 657—64.
95. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000; 42: 241—7.
96. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
97. Feldman R, Bacher M, Campbell N, Drover A, Chockalingam A. Adherence to pharmacologic management of hypertension. *Can J Public Health* 1998;89:116-118.
98. Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology* 1995;45:Suppl 1:S25-S28.
99. Crespo-Fierro M. Compliance/adherence and care management in HIV disease. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1997;8(4):43-54.
100. Connor J, Rafter N and Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 935—939.
101. Fuller, R. H., Perel, P., Navarro-Ruan, T., Nieuwlaat, R., Haynes, R. B., & Huffman, M. D. (2018). Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*, 104(15), 1238—1243. doi:10.1136/heartjnl-2017-312571.
102. Jiang X, Sit JW and Wong TK. A nurse-led cardiac rehabilitation programme improves health behaviours and cardiac physiological risk parameters: Evidence from Chengdu, China. *J Clin Nurs* 2007; 16: 1886—1897.
103. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 186—193.
104. Ma Y, Ockene IS, Rosal MC, et al. Randomized trial of a pharmacist-delivered intervention for improving lipid-lowering medication adherence among patients with coronary heart disease. *Cholesterol* 2010; 2010: 383281. DOI: 10.1155/2010/383281.
105. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: Results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071—2082.
106. Khonsari S, Subramanian P, Chinna K, et al. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015; 14: 170—179.
107. Rinfret S, Rodes-Cabau J, Bagur R, et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; 99: 562—569.
108. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 2088—2097.
109. Bond C. The MEDMAN study: A randomized controlled trial of community pharmacy-led medicines management for patients with coronary heart disease. *Fam Pract* 2007; 24: 189—200.
110. Gould KA. A Randomized Controlled Trial of a Discharge Nursing Intervention to Promote Self-Regulation of Care for Early Discharge Interventional Cardiology Patients. *Dimens Crit Care Nurs*. 2011 Mar-Apr;30(2):117-25. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052324.
111. Park LG, Howie-Esquivel J, Chung ML, et al. A text messaging intervention to promote medication adherence for patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2014; 94: 261—268.
112. Xavier D, Gupta R, Kamath D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:244—53.
113. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918.

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



«УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ»

описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ-кандидатов, клинических исследований лекарств-кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ФАРМАКОНАДЗОР»

описывает методологию фармаконадзора, организацию пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организацию системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.



«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ»

– это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину. На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации.

Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>

