

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1 2020



Форсига[®]
(Далаглифлозин)

10 МГ
30 таблеток,
покрытых пленочной
оболочкой

Автомедика

[illegible]

Информация предназначена только для работников здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению препаратов.
 ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж, Б/Ц «Око», ОПТИ. Тел:+7 (495) 799 56 99. www.astrazeneca.ru
 FOR-8R-6592. Дата одобрения 11.02.2020. Дата истечения 10.02.2025

**№1
2020 г.**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)
Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 19.11.2019 г.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 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

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

Журналы

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

Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб
+ наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространённого
или метастатического тройного негативного рака молочной железы
Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. 4

Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб
при терапии пациентов с ревматоидным артритом
и юношеским артритом с системным началом
*Колбин А.С., Курылев А.А., Мишинова С.А.,
Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А.* 23

Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации
*Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М.,
Балыкина Ю.Е., Иванов И.Г.* 35

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные аспекты управления рисками
при проведении клинических исследований
Полозова Е.А. 45

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ лекарственного обеспечения пациентов с ожирением
на примере г. Москвы
Крысанова В.С., Журавлева М.В., Крысанов И.С., Ермакова В.Ю. 53

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Риски, сопряжённые, с этическими аспектами
проведения клинических исследований
*Хохлов А.Л., Полозова Е.А., Комисарова В.А.,
Чудова Н.В., Цызман Л.Г.* 61

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Оральные антикоагулянты в профилактике тромбоэмболических
осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения
в Российской Федерации
Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. 69

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Возможность прогнозирования результатов исследований
биоэквивалентности на основе последовательного
статистического анализа информативных факторов
Ромодановский Д.П., Хохлов А.Л. 80

ОБРАЗОВАНИЕ

Обзор европейского стандарта последипломного обучения
медицинских специалистов по внутренним болезням
и перспективы внедрения в России
Кобалава Ж.Д., Рачина С.А., Школьникова Е.Э. 99

EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Neznakov 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, Partinnyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

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

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

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

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

Sites

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru

Journals

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

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of the advanced or metastatic triple-negative breast cancer
Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, Balikina YuE 4

Health-economic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic juvenile arthritis
Kolbin AS, Kurylev AA, Mishinova SA, Balikina YuE, Proskurin MA 23

Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation
Kolbin AS, Belousov DYU, Gomon YuM, Balykina YuE, Ivanov IG 35

CLINICAL TRIALS

Current aspects of risk management in clinical trials
Polozova EA 45

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Analysis of the drug prescription for obese patients in Moscow
Krysanova VS, Zhuravleva MV, Krysanov IS, Ermakova VYu 53

BIOMEDICAL ETHICS

Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials
Khokhlov AL, Polozova EA, Komisarova VA, Chudova NV, Cyzman LG 61

PERSONALIZED THERAPY

Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation
Gruzdeva AA, Khokhlov AL, Ilyin MV 69

BIOEQUIVALENCE STUDIES

The ability to predict the results of bioequivalence studies based on a consistent statistical analysis of informative factors
Romodanovsky DP, Khokhlov AL 80

EDUCATION

Review of the European standard for postgraduate training of medical specialists in internal medicine and prospects for implementation in Russian Federation
Kobalava ZD, Rachina SA, Shkolnikova EE 99



Дорогие друзья!

Данный выпуск журнала «Качественная клиническая практика» посвящён нескольким научным направлениям изучения лекарственных препаратов: клинико-экономическому анализу, управлению рисками в клинических исследованиях, фармакоэпидемиологии, биоэтическим аспектам проведения клинических исследований, персонализированной терапии, статистическому анализу в исследованиях биоэквивалентности.

Традиционно мы много уделяем внимания клинико-экономическим исследованиям. В статье *Колбина А.С. и соавт.* рассчитаны фармакоэкономические показатели применения атезолизумаба в сочетании с наб-паклитакселом при терапии неоперабельного местнораспространённого или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых PD-L1 позитивных пациентов. Результаты позволяют говорить о приемлемости и целесообразности внедрения и расширения применения данной терапевтической опции у целевой популяции больных.

Другая статья *Колбина А.С. и соавт.* посвящена сравнительному клинико-экономическому анализу применения тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Исследование показало, что терапия тоцилизумабом в сравнении с ингибиторами ФНО- α является экономически приемлемой и обоснованной.

Чрезвычайно своевременными и важными представляются результаты фармакоэкономического исследования *Колбина А.С. и соавт.* по предварительной оценке социально-экономического бремени COVID-19 в РФ: по самым скромным оценкам авторов оно составит от 4,6 до 8,5 трлн руб. (4-8 % от ВВП). Причём до 60 % расходов приходится на прямые немедицинские затраты, 40 % — на косвенные расходы, на прямые медицинские затраты — менее 1 %. Авторы проведут повторные и уточнённые расчёты, когда эпидемия стихнет, и представят обновлённые результаты на страницах нашего журнала.

Статья *Полозовой Е.А.* посвящена применению риск-ориентированного подхода при разработке проекта клинического исследования. Указывается, что реализация концепции работы с идентификацией рисков в план по управлению рисками обеспечивает выполнение действий и возможностей для повышения результативности клинических исследований на практике.

В проведённом *Крысановой В.С. и соавт.* фармакоэпидемиологическом анализе структуры льготных лекарственных назначений пациентам с ожирением было отмечено, что в период 2015-2018 гг. отмечается увеличение в 3,5 раза количества таких больных, что привело к аналогичному росту затрат на фармакотерапию.

Хохлов А.Л. и соавт. поднимают этические вопросы проведения клинических исследований в период пандемии и чрезвычайных ситуаций. Насколько правильно организовываются клинические исследования? Не подвергаются ли пациенты, получающие испытываемые лекарственные средства в экстренных условиях эпидемии COVID-19 дополнительному и необоснованному риску? Об этом читайте в данной публикации.

В статье *Груздевой А.А. и соавт.* проанализировано современное положение по применению антикоагулянтных препаратов с учётом персонализированных подходов к выбору терапии. Персонализированная терапия антикоагулянтами имеет решающее значение для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Ромодановский Д.П. и соавт. разработали алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности, который может использоваться при планировании их проведения. Данный алгоритм можно модифицировать с учётом накопленных дополнительных данных и добавления дополнительных информативных факторов.

И наконец, в работе *Кобалавы Ж.Д. и соавт.* представлен обзор европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по внутренним болезням, и проведено его сравнение с программой ординатуры в РФ.

Как видно, номер журнала посвящён различным и актуальным вопросам клинической фармакологии. Надеемся, что каждый читатель найдёт себе интересующую и полезную для него информацию.

Ждём ваших работ, комментариев, критических замечаний и предложений.

С уважением,
главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»
д.м.н., профессор
Сергей Кенсаринович Зырянов

Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространённого или метастатического тройного негативного рака молочной железы

Колбин А. С.^{1,2}, Виллюм И. А.^{1,2}, Проскурин М. А.², Балыкина Ю. Е.², Павлыш А. В.^{3,4}

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

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ «ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

⁴ — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Аннотация. Цель. Определить фармакоэкономическую целесообразность применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в 1-й линии терапии неоперабельного местнораспространённого или метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) у взрослых PD-L1 позитивных пациентов в условиях здравоохранения РФ. Материалы и методы. Использована модель «анализа принятия решений» и марковское моделирование для экономической оценки лекарственных препаратов (ЛП) в лечении метастатического ТНРМЖ. Применяли анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет (АВБ). Оценивали два терапевтических подхода: применение комбинированной терапии атезолизумаб + наб-паклитаксел и монотерапия наб-паклитакселем. В анализ включали прямые затраты. Дополнительно выполнялось сравнение полученных фармакоэкономических показателей применения комбинации атезолизумаба и наб-паклитакселя и других ЛП для лечения местнораспространённого и метастатического рака молочной железы. Результаты. Использование в лечении метастатического ТНРМЖ оцениваемых терапевтических подходов характеризовалось следующими затратами: при горизонте моделирования 1 год затраты при применении атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселем составили 5 076 321 руб. в расчёте на одного пациента. Затраты при применении монотерапии наб-паклитакселем были на 60 % меньше — 2 020 038,78 руб. При этом эффективность терапии комбинацией атезолизумабом и наб-паклитакселем клинически значимо превосходила монотерапию наб-паклитакселем: на 38 % снижался риск смерти или прогрессирования, в 10 раз увеличивалась частота полного ответа на терапию (10 vs 1 %) и на 7 месяцев увеличивалась медиана общей выживаемости (25 vs 18 месяцев). Экономическая оценка комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселем была проведена с расчётом инкрементного показателя «затраты-эффективность» (ICER) — расчёт дополнительной стоимости на каждый дополнительный год жизни в сравнении со стандартной терапией. Ввиду того, что на текущий момент в России для пациенток с метастатическим ТНРМЖ нет аналогичных по эффективности режимов терапии, инкрементный показатель ICER для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел сравнили с ICER для палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом (препаратов, показавших улучшение общей выживаемости в клинических исследованиях и включённых в клинические рекомендации для лечения заболеваний из того же класса МКБ-10 — местнораспространённого и метастатического РМЖ). Показатель ICER по критерию общей выживаемости на конец первого года наблюдения для атезолизумаба + наб-паклитаксел и палбоциклиба + фулвестрант составил 30,5 млн руб. и 47,4 млн руб. соответственно. Для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел показатель затрат ICER ниже аналогичного ICER для режима палбоциклиб + фулвестрант на 36 %. Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат на системное патогенетическое лечение рака молочной железы (РМЖ) демонстрирует следующее: расширение использования комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел для лечения пациентов с метастатическим ТНРМЖ (мТНРМЖ) не приводит к значимому росту затрат на терапию у больных с РМЖ — при предоставлении терапии до 1 400 пациентам, что включает всю целевую популяцию больных с мТНРМЖ и экспрессией PD-L1 в РФ, изменения затрат на химиотерапию и иммунотерапию РМЖ останутся в пределах 2,6 %. Заключение. Фармакоэкономические показатели применения атезолизумаба в сочетании наб-паклитакселем отличаются большей эффективностью затрат в сравнении с иными дорогостоящими схемами терапии рака молочной железы, так и опухолей иных локализаций, активно используемых в текущей практике, что позволяет говорить о приемлемости и целесообразности внедрения и расширения применения данной терапевтической опции в целевой популяции.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы; атезолизумаб; альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел; паклитаксел+[альбумин]; рандомизированные клинические плацебо-контролируемые исследования; анализ затраты-эффективность; местнораспространённый рак молочной железы; метастатический рак молочной железы; эрибулин; капецитабин; палбоциклиб; фулвестрант

Для цитирования:

Колбин А.С., Вилум И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е., Павлыш А.В. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространённого или метастатического тройного негативного рака молочной железы // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.4-21. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-4-21

Pharmacoeconomic analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of the advanced or metastatic triple-negative breast cancer

Kolbin AS^{1,2}, Vilyum IA^{1,2}, Proskurin MA³, Balikina YuE², Pavlysh AV^{3,4}

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

² — Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

³ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg

⁴ — N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Russia, Saint-Petersburg

Abstract. Objective. To determine the pharmacoeconomical feasibility of using a combination of atezolizumab + nab-paclitaxel in the 1st line of therapy for locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) in adult PD-L1 positive patients in the Russian healthcare system. **Materials and methods.** A decision analysis model was used followed by Markov modeling for the economic evaluation of the drugs in the treatment of metastatic TNBC. We used the «cost-effectiveness» analysis and the «impact on the budget» (BIA) analysis. Two therapeutic approaches were evaluated: the use of combined therapy with atezolizumab + nab-paclitaxel and monotherapy with nab-paclitaxel. The analysis included direct costs. Additionally, the obtained pharmacoeconomical indicators of the use of a combination of atezolizumab and nab-paclitaxel and other drugs for the treatment of locally advanced and metastatic breast cancer were compared. **Results.** The use of the estimated therapeutic approaches in the treatment of metastatic TNBC was characterized by the following costs: with a modeling horizon of 1 year, the cost of using atezolizumab in combination with nab-paclitaxel was 5,076,321 rubles per patient. The costs for the use of single agent nab-paclitaxel with was 60 % less than: — 2 020 038,78 RUB. At the same time, the effectiveness of therapy with a combination of atezolizumab and nab-paclitaxel clinically significantly exceeded that of nab-paclitaxel monotherapy: a 38 % reduction in the risk of death or progression, a 10-fold increase in the frequency of complete response to therapy (10 vs 1 %), and a 7-month increase in the median overall survival (25 vs 18 months). The economic evaluation of the combination of atezolizumab with nab-paclitaxel was carried out with the calculation of the incremental cost-effectiveness ratios (ICER) — the calculation of the additional cost for each additional year of life in comparison with standard therapy. Due to the fact that currently in Russia for patients with metastatic TNBC no similar performance modes of therapy ICER for the combination atezolizumab + nab-paclitaxel compared with the ICER for palbociclib in combination with fulvestrant (drugs, showed improved overall survival in clinical research and included in clinical guidelines for the treatment of diseases of the same class ICD-10 in locally advanced and metastatic breast cancer). The ICER for overall survival at the end of the first year of follow-up for atezolizumab + nab-paclitaxel and palbociclib + fulvestrant was 30.5 million rubles and 47.4 million rubles, respectively. For the combination of atezolizumab + nab-paclitaxel, ICER is lower than the similar ICER for the palbociclib + fulvestrant mode by 36 %. Analysis of trends in the weighted average cost of systemic pathogenetic treatment of breast cancer (breast cancer) shows the following: increased use of the combination of atezolizumab + nab-paclitaxel for the treatment of patients with metastatic TNBC doesn't lead to a considerable growth in the cost of therapy in patients with breast cancer — providing therapy to 1400 patients that includes the entire target population of patients with TNBC and expression of PD-L1 in Russia changes in the costs of chemotherapy and immunotherapy of breast cancer will remain within 2.6 %. **Conclusion.** Pharmacoeconomic indicators of the use of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel are more cost-effective in comparison with other expensive schemes for the treatment of breast cancer, and tumors of other localities that are actively used in current practice, which suggests the acceptability and feasibility of introducing and expanding the use of this therapeutic option in the target population.

Keywords: metastatic triple-negative breast cancer; atezolizumab; nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel; randomized placebo-controlled trial; cost-effectiveness; advanced metastatic breast cancer; metastatic breast cancer; eribulin; capecitabine; palbociclib; fulvestrant

For citations:

Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, Balikina YuE, Pavlysh AV. Pharmacoeconomic analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of the advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:4-21. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-4-21

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из самых распространённых злокачественных опухолей у женщин во всем мире. В структуре онкологической заболеваемости у женщин РМЖ занимает 1-е место, и частота его неуклонно растёт. В 2018 г. в России зарегистрированы 70 682 новых больных раком молочной железы, при этом за последние 10 лет наблюдается прирост в 35 % [1].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет от 11 до 22 % всех гистологических вариантов РМЖ [3—6]. ТНРМЖ по сравнению с другими фенотипами является самым агрессивным вариантом болезни и сопряжён с высоким риском рецидива и смерти: 88 % рецидивов развивается в первые 5 лет от постановки диагноза [7—9]. Неблагоприятный прогноз при ТНРМЖ связан с недостаточным ответом на стандартную химиотерапию (ХТ) и ранним висцеральным метастазированием [10—17].

Отдаленное метастазирование для ТНРМЖ фиксируется в течение 1—3 лет после начала лечения, при этом для ТНРМЖ характерно метастазирование в следующие органы: лёгкие (40 %), головной мозг (30 %), костный мозг (20 %), печень (20 %) [18]. В структуре общего числа выявленных пациенток с метастатическим ТНРМЖ (мТНРМЖ) 75 % рецидивировали с ранних стадий болезни и 25 % имели впервые выявленный метастатический рак [19]. Медиана выживаемости при 4-й стадии ТНРМЖ составляет 12-18 месяцев.

Метастатический ТНРМЖ затрагивает группу трудоспособных пациенток в возрасте до 50 лет и остаётся большой проблемой, несмотря на применение современных лекарственных препаратов (ЛП) с различным механизмом действия (эрибулин, олапариб, цетуксимаб, комбинированные схемы с таксанами, антрациклинами, бевацизумабом, бикалутамидом, энзалутамид и др.) [20—27].

С возрастающим пониманием молекулярных взаимосвязей, которые управляют развитием и прогрессированием опухоли, появляются новые механизмы противоопухолевой терапии. Актуальной становится иммунотерапия в мТНРМЖ — направление в лечении злокачественных новообразований, которое в короткий промежуток времени преобразило основы терапии метастатических опухолей различных локализаций.

Эффективность иммунотерапии значительно возрастает при наличии установленных мишеней в молекулярно-генетическом профиле опухолей. У пациентов с ТНРМЖ мишенью является лиганд программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), который экспрессируется на иммунных и опухолевых клетках. PD-L1 при взаимодействии с рецепторами PD-1 на поверхности Т-клеток ингибирует противоопухоле-

вый иммунный ответ (PD-L1 — это точка иммунного контроля). Таким образом, терапевтическая мишень PD-L1 — новая стратегия в лечении онкологии, направленная на восстановление иммунного ответа организма [28—33]. Внедрение в клиническую практику анти-PD-L1 терапии обусловлено следующими предпосылками: 1) высокие показатели экспрессии PD-L1 при ТНРМЖ [34, 35]; 2) PD-L1 экспрессируется примерно в 30-40 % при тройных негативных опухолях [36, 37]; 3) Экспрессия PD-L1 связана с базальноподобным подтипом опухоли [38] и коррелирует с высокой злокачественностью и высокой пролиферативной активностью [39].

В настоящее время первым и единственным зарегистрированным в РФ онкоиммунологическим препаратом для терапии первой линии PD-L1-позитивных пациентов с мТНРМЖ является атезолизумаб [40]. Атезолизумаб — моноклональное антитело, которое избирательно блокирует PD-L1, предотвращая взаимодействие этого лиганда с рецептором PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов, тем самым реактивируя противоопухолевый иммунный ответ [41].

Показания, согласно инструкции по применению, для атезолизумаба включают неоперабельный местнораспространённый или метастатический ТНРМЖ в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 1 % на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (PD-L1-позитивный статус) [41].

Эффективность и безопасность комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом по сравнению с комбинацией плацебо с наб-паклитакселом изучена у пациентов с местнораспространённым или метастатическим ТНРМЖ, которые не получали предшествующего системного лечения мТНРМЖ (исследование IMpassion 130) [30, 42]. Применение атезолизумаба с наб-паклитакселом в сравнении с монотерапией наб-паклитакселом сопровождалось значимым снижением риска прогрессирования заболевания или смерти в популяции пациенток с PD-L1-позитивным статусом (медиана выживаемости без прогрессирования = 7,5 vs 5,0 месяцев; снижение относительного риска на 38 %, $p < 0,0001$). Также применение атезолизумаба позволило каждой второй пациентке с метастатическим PD-L1⁺ ТНРМЖ преодолеть 2-летний рубеж общей выживаемости: медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба и плацебо составила 25 и 18 месяцев соответственно (ОР= 0,71; 95 % ДИ 0,54-0,93).

Атезолизумаб входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и доступен в рамках программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и в рамках оказания медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования, также атезолизумаб включён в группировщик клинико-статистических групп (по КСГ)

[43, 44]. Наб-паклитаксел не включён в перечень ЖНВЛП, но доступен для применения по КСГ. В связи с изменениями правил одобрения клинических рекомендаций и формирования модели КСГ комбинированная схема атезолизумаб + наб-паклитаксел не вошла в группировщик КСГ на 2020 год. Однако среди не менее 147 схем, доступных для лечения РМЖ, в рамках оказания помощи по КСГ отсутствует комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселем как наиболее эффективной терапии для трудно курабельной субпопуляции пациентов трудоспособного возраста. В этой связи целесообразно провести клинико-экономическое исследование по оценке фармакоэкономической целесообразности применения комбинированного лечения атезолизумабом и наб-паклитакселем неоперабельного местнораспространённого или метастатического ТНРМЖ в условиях отечественного здравоохранения и рассмотреть включение рассматриваемой схемы в систему ОМС (КСГ).

Материалы и методология

При методологии клинико-экономического анализа будут использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ и рекомендации по проведению фармакоэкономической оценки [45—50].

При проведении фармакоэкономического анализа был применён анализ «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA) с расчётом показателя соотношения затрат и достигнутого эффекта (англ. cost-effectiveness ratio, CER). Формула:

$$CER = ПЗ/ЭФ$$

(прямые затраты (ПЗ), деленные на эффективность (ЭФ)). При превышении эффективности и прямых затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим использовали инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула:

$$ICER = (ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода) / (ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода)$$

Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни (или других показателей). Выполняли анализ влияния на бюджет (АВБ) с годичной и трёхлетней перспективой. Указанные временные промежутки выбраны в соответствии с принятым способом формирования бюджета с точки зрения краткосрочной перспективы: годовой бюджет здравоохранения, плановый период для реализации многоэтапных целевых программ. АВБ выполнен с использованием утверждённых Методических рекомендаций [49].

С учётом того, что на текущий момент в России не зарегистрировано аналогичных лекарственных препаратов для лечения местнораспространённого неоперабельного или метастатического ТНРМЖ, для проведения сравнения были взяты ЛП, включённые в клинические рекомендации и применяющиеся при местнораспространённом и метастатическом РМЖ — палбоциклиб с фулвестрантом. В связи с этим показатели CER и ICER были рассчитаны для палбоциклиба + фулвестрант в соответствии с принятой методикой настоящего клинико-экономического исследования по отношению к ЛП сравнения в исследовании для дальнейшего анализа полученных показателей для комбинированной терапии атезолизумабом и наб-паклитакселем.

Использовали следующий перечень оцениваемых затрат: стоимость лечения основного заболевания (ТНРМЖ) — затраты на ЛП для ХТ ТНРМЖ; стоимость консультативно-диагностической помощи; стоимость лечения в случае неэффективности терапии оцениваемыми ЛП — прогрессирование заболевания; стоимость лечения в случае развития нежелательных явлений (НЯ). Моделирование затрат осуществлялось с учётом рекомендаций по формированию затрат при выполнении клинико-экономического анализа [50].

Затраты на лечение были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [40], на основании Постановления Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» (ПГГ) [43], Генерального тарифного соглашения на 2019 г. (ГТС) [51] и других источников [52—54].

Критерии эффективности. Основная задача лечения ТНРМЖ — предупреждение замедление темпов прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни. В фокусе исследования — неоперабельный местнораспространённый или мТНРМЖ в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселем при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 1 % на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, как наиболее эффективная по ответу на рассматриваемую терапию группа пациентов. Критерием эффективности выбрана общая выживаемость (%) на конец первого года наблюдения.

Структура анализа

На первом этапе фармакоэкономического анализа с использованием литературных данных была построена модель оказания помощи пациентам с мТНРМЖ. «Модель анализа решений» основана на данных клинического исследования [30, 42], с помощью которого определены демографические показатели

оцениваемой когорты пациентов, и клинических рекомендаций профессиональных сообществ [55].

Модель начинали с выбора ЛП для терапии рассматриваемой нозологии. Для оцениваемых ЛП известны следующие режимы терапии:

- комбинация атезолизумаб + наб-паклитаксел: 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла) или 1 200 мг в/в каждые 3 недели, наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла;
- наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

Далее пациенты входили в цикл Маркова. Предполагались следующие состояния пациента в структуре модели: стабильное состояние, прогрессирование заболевания, несмотря на активное лечение, оцениваемыми режимами терапии, и конечное состояние цикла Маркова — смерть пациента. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента после применения одной из схем фармакотерапии или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла — 3 месяца, максимальный горизонт моделирования — 12 месяцев.

Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели пациентов с неоперабельным ТНРМЖ приведено на рис. 1 и 2.

Источники данных для математического моделирования

Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям. Стоимость лечения основного заболевания — ТНРМЖ включает в себя затраты на ЛП оцениваемых стратегий, затраты на пребывание в условиях дневного стационара, необходимые пациенту в дни введения ЛП. Необходимость госпитализации в дневной стационар обусловлена тем, что инфузии атезолизумаба, согласно инструкциям по применению [41], следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения противоопухолевыми средствами, в стационарных или амбулаторно-поликлинических условиях, введение наб-паклитаксела также подразумевает наличие необходимых условий в случае развития осложнений [56]. Таким образом, для каждого введения препарата требовалось пре-

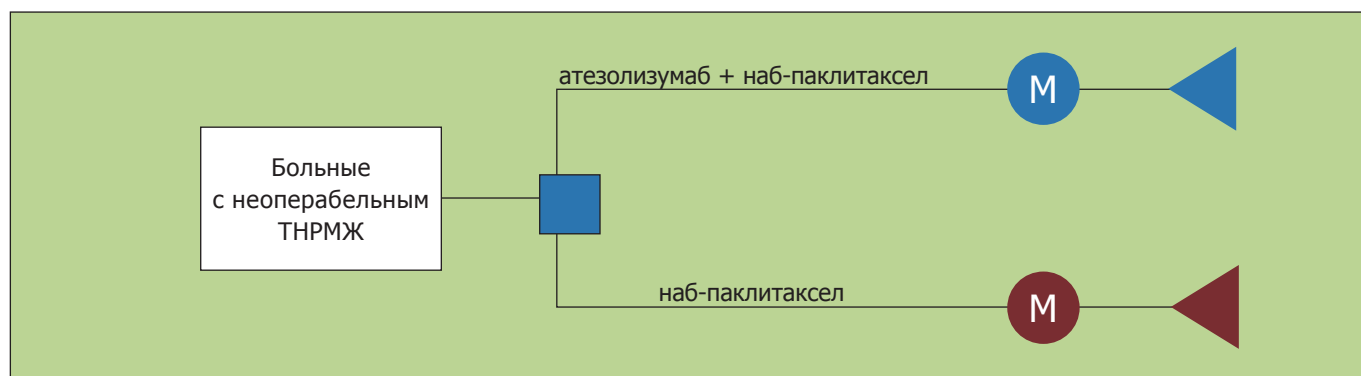


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической целесообразности применения стратегий при ТНРМЖ

Примечания: ТНРМЖ — тройной негативный рак молочной железы; Атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла) или 1 200 мг в/в каждые 3 недели, наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

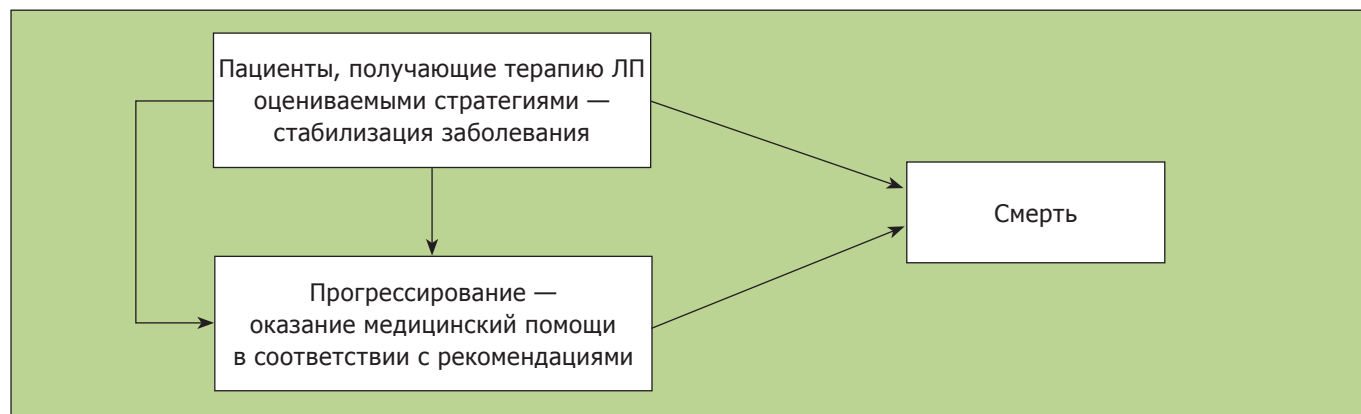


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий терапии ТНРМЖ

бывание в дневном стационаре. Стоимость 1 случая лечения в условиях дневных стационаров за счёт средств обязательного медицинского страхования составляет 19 266,10 руб. согласно ПГГ [43].

Расчёт стоимости ЛПП сравниваемых стратегий терапии ТНРМЖ у больных, ранее получавших лечение, представлен в табл. 1.

Затраты на оказание медицинской помощи вследствие прогрессирования заболевания — неэффективности ЛПП оцениваемых стратегий

В случае прогрессирования патологического процесса, несмотря на проведённую терапию оцениваемыми стратегиями, предполагалось, что пациенту требовалось оказание медицинской помощи. Затраты на оказание медицинской помощи больным будет включать госпитализацию для оценки соматического статуса и продолжения лечения в рамках тарифов, предусмотренных методическими рекомендациями о способах оплаты медицинской помощи, «Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые уровень 6» стоимостью 102 900,00 [44].

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития нежелательных явлений

При расчёте стоимости коррекции нежелательных явлений (НЯ) в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени тяжести (<3 степени) необходимо амбулаторное лечение, предусмотренное в ГТС по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при осложнениях лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным КСГ (клинико-статистическая группа) [44].

Частота развития НЯ определена в соответствии с рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), включённым в настоящее моделирование [30, 42].

Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания

В случае прогрессирования патологического процесса, требующего терапии рецидива, предполагалось, что больному дополнительно однократно требовалось оказание медицинской помощи в объёме, предусмотренном тарифом на оплату видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях «Дистанционная, внутритканевая, внутриспиральная, стереотаксическая, радионуклидная лучевая терапия в радиотерапевтических отделениях, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия при злокачественных новообразованиях», стоимостью 269 170,00 руб. [43].

Для расчёта затрат на паллиативную терапию в стационарах (включая хосписы и больницы сестринского ухода) использовали тариф ПГГ, составляющий 2 022,90 руб. за 1 койко-день [43], при среднем пребывании пациента 30 дней стоимость составляет 30 343,50 руб.

Сравнение фармакоэкономических показателей применения комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела и других ЛПП для лечения онкологических заболеваний

Сравнение фармакоэкономических показателей применения комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела и других ЛПП для лечения метастатического РМЖ выполнено на примере палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом. Модели построены в соответствии с методикой клинико-экономического исследования использования ком-

Таблица 1

Стоимость терапии ЛПП оцениваемых стратегий

Стратегия терапии	ЛПП (МНН, торговое наименование)	Форма выпуска	Цена/упаковка (руб.)	Стоимость на курс, руб.***
Атезолизумаб + наб-паклитаксел [^] , 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й, 15-й день цикла); 100 мг/м ² , 1-й, 8-й и 15-й дни цикла соответственно	Атезолизумаб, Тецентрик [*]	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 12 00 мг/20 мл (1)	215 930,09* (стоимость 1 мг — 179,94)	372 439,20
	Паклитаксел + Альбумин, Абраксан [*]	Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий, 100 мг (1)	48 425,69**	319 609,56
Наб-паклитаксел, 100 мг/м ² , 1-й, 8-й и 15-й дни цикла	Паклитаксел + Альбумин, Абраксан [*]	Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий, 100 мг (1)	48 425,69	319 609,56

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ЛПП — лекарственный препарат; [^]атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб может применяться в режиме 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла) или 1 200 мг в/в каждые 3 недели, наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; * — по данным Реестра предельных отпускных цен [40]; ** — по данным аналитической компании IMS, дата выгрузки 28.07.2019 г. [53]; *** — с НДС и торговой надбавкой в 12 %.

бинации атезолизумаба и наб-паклитаксела. В основе анализа лежат результаты рандомизированного клинического исследования палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом при РМЖ [57, 58].

Анализ чувствительности

Был запланирован многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛП, затраты, устанавливая параметры по одному от $\pm 25\%$ их ценностей от полученного результата.

Результаты

Затраты на лечение метастатического ТНРМЖ: при горизонте моделирования 1 год затраты при применении атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом составляли 5 076 321 руб. в расчёте на одного пациента. Стоимость монотерапии наб-паклитакселом была на 60 % меньше и составляла 2 020 038,78 руб. (рис. 3).

Наибольшая разница возникала вследствие различной стоимости лечения основного заболевания. Так, в группе применения атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом затраты на ЛП для лечения основного заболевания на конец периода моделирования составили 4 463 714,50 руб., в то время как в случае использования монотерапии наб-паклитакселом аналогичные затраты составили 1 467 008 руб.

Стоимость комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел для системной иммунохимиотерапии сложноурабелльной категории больных следует соотносить с эффективностью данной комбинации (рис. 4), которая на текущий момент имеет самые высокие показатели: медиана общей выживаемости при использовании комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел составляет 25 месяцев, тогда как аналогичный показатель для монотерапии наб-паклитакселом оценивается в 18 месяцев (добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу ассоциируется со снижением риска смерти на 29 %). При этом общая выживаемость на конец 1-го года при применении комбинации атезолизумаб и наб-паклитаксел достигает 78 % (процент выживших пациентов). Кроме того, на протяжении всего периода наблюдения у пациентов после применения комбинации с атезолизумабом наблюдалась большая вероятность остаться в состоянии «стабилизация заболевания»

Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 5.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией монотерапии наб-паклитакселом, при этом суммарные затраты на неё были также выше.

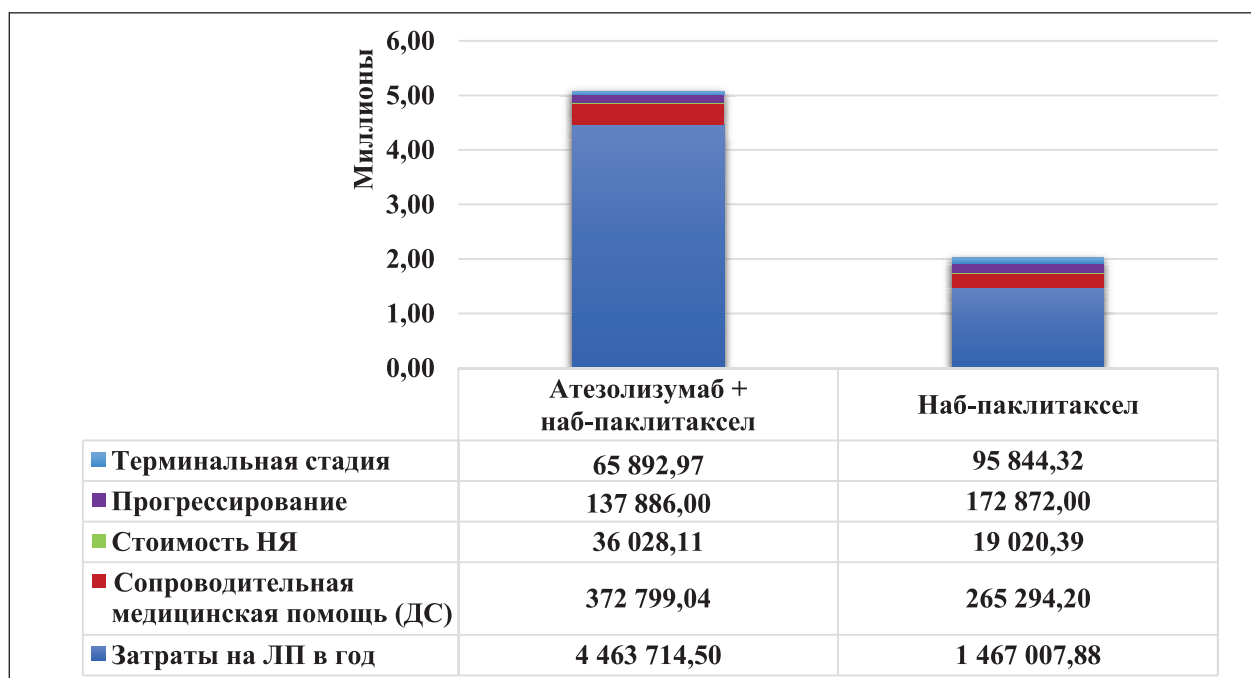


Рис. 3. Сравнение структуры затрат: комбинация атезолизумаб + наб-паклитаксел и монотерапия наб-паклитакселом
Примечания: атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла), наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; ДС — дневной стационар; ЛП — лекарственный препарат; НЯ — нежелательные явления.

Для анализа затрат был применён показатель CER (cost-effectiveness ratio), характеризующий соотношение стоимость терапии и её эффективности. При анализе эффективности относительно общей выживаемости на конец 1-го года показатели CER для стратегий монотерапии наб-паклитакселом и комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом составили 2 970 645 и 6 508 103 руб. соответственно.

Был проведён расчёт ICER (табл. 2).

При сравнении с монотерапией наб-паклитакселом применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в качестве терапии тройного негативного рака молочной железы стоимость была выше и вместе с тем комбинация была значимо эффективнее. В подобных условиях проводится расчёт инкрементного показателя «затраты-эффективность» (ICER), кото-

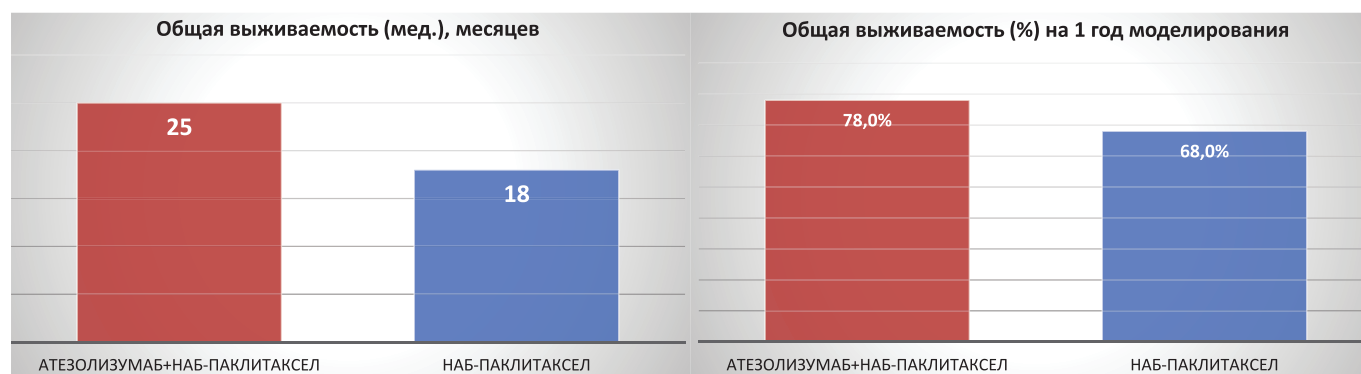


Рис. 4. Эффективность в группах сравнения — атезолизумаб + наб-паклитаксел и наб-паклитаксел в монотерапии
Примечания: атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла), наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

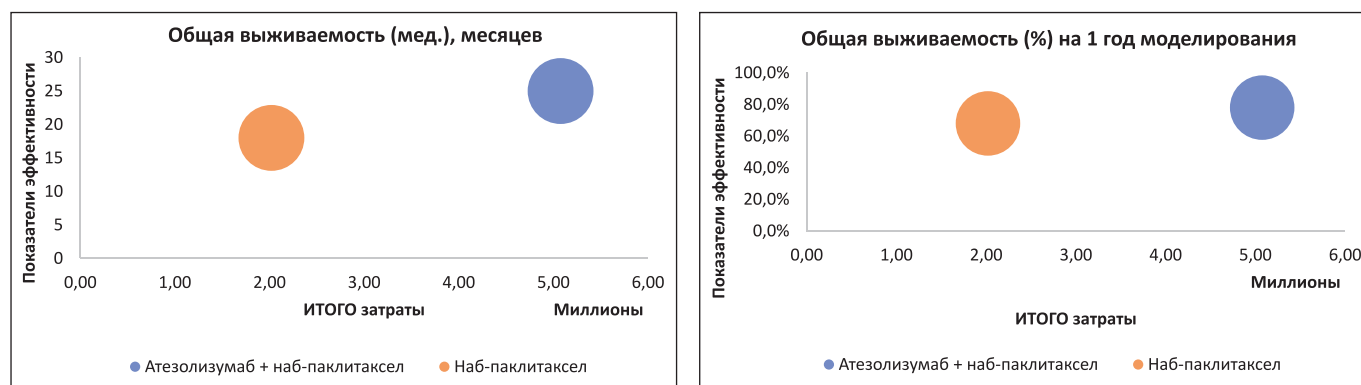


Рис. 5. Соотношение затрат и показателей эффективности
Примечания: атезолизумаб+наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла), наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

Таблица 2

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 1 год)

Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Медиана ОВ (мес.)	Прирост эффект., мес.	ICER (руб./год ОВ)
Атезолизумаб + наб-паклитаксел	5 076 321	3 056 282	25	7	5 239 340
Наб-паклитаксел	2 020 039		18		
Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	ОВ, %	Прирост эффект., %	ICER (руб./год ОВ)
Атезолизумаб + наб-паклитаксел	5 419 200	3 040 698	78	10	30 562 818,34
Наб-паклитаксел	2 378 502	-	68		

Примечания: ОВ — общая выживаемость; ICER — инкрементный показатель; атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла), наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

рый демонстрирует размер дополнительных затрат на дополнительную единицу эффективности, в данном случае — дополнительный год жизни. На конец периода моделирования разница в затратах между комбинацией с атезолизумабом и монотерапией наб-паклитакселом составила 3 056 282 руб./пац. При этом по показателю общей выживаемости (медиана мес.) разница в эффективности была равна 7 мес. (0,59 года) в пользу использования комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел. При таком приросте эффективности соответствующий ICER для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел составил 5 239 340 руб./год общей выживаемости. По показателю общей выживаемости в % на конец первого года разница в эффективности составляла 14 % в пользу использования комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел. При таком приросте эффективности соответствующий ICER для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел был равен 30 562 818,34 руб.

Эффективность и уникальность рассматриваемой терапии для пациентов с мТНРМЖ требуют расширенного анализа показателей эффективности затрат, полученных в ходе настоящего фармакоэкономического исследования. В связи с чем дополнительно

было проведено сравнение показателей эффективности затрат применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел и другой дорогостоящей опции, доступной в системе ОМС и включённой в клинические рекомендации для лечения метастатического РМЖ — палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом. Для этого было проведено отдельное клинко-экономическое моделирование эффективности применения палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в сравнении с монотерапией фулвестрантом при мРМЖ с расчётом соответствующего инкрементального коэффициента ICER.

На рис. 6 представлены результаты сравнения суммарных затрат рассматриваемых терапевтических альтернатив — палбоциклиб + фулвестрант vs фулвестрант.

Как следует из данных, представленных на рис. 6, при горизонте моделирования 1 год издержки при использовании палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом оценивались в 1 647 606,86 руб. в расчёте на одного пациента, фулвестранта в монорежиме — 699 031,55 руб. (в 2,3 раза дешевле). Соотношение суммарных затрат палбоциклиба + фулвестранта и фулвестранта практически не отличается от соответ-

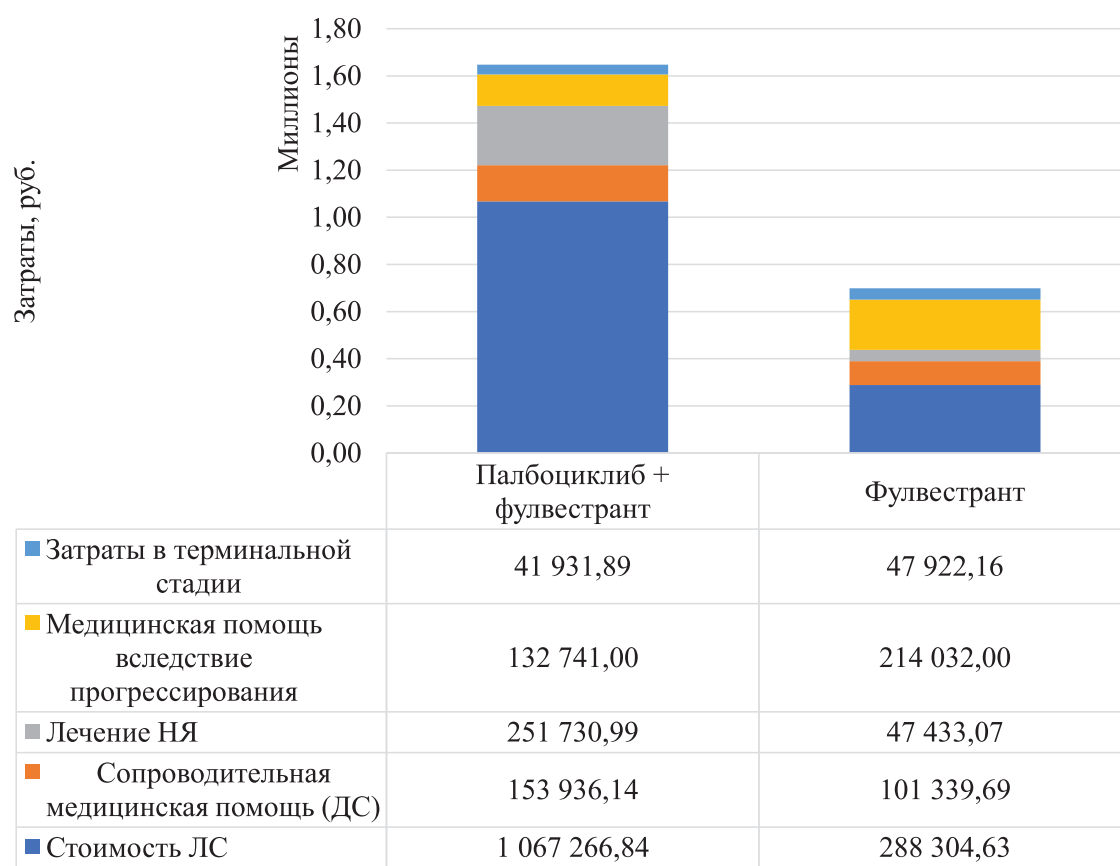


Рис. 6. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на 1 пациента, горизонт моделирования 1 год. *Примечания:* ДС — дневной стационар; НЯ — нежелательные явления; ЛП — лекарственные препараты; палбоциклиб + фулвестрант: палбоциклиб 125 мг 1 раз в сутки в 1—21-й день цикла, фулвестрант 500 мг в/м в 1-й и 15-й дни цикла (затем 500 мг в 1-й день цикла); длительность цикла 28 дней; фулвестрант: фулвестрант по 500 мг в/м 1-й цикл — 1-й и 15-й день, со второго 500 мг в/м 1 раз в цикл; длительность 28 дней.

ствующего соотношения между издержками ранее рассмотренных терапевтических альтернатив — лечение атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом в 2,5 раза более ресурсоемко в сравнении с наб-паклитакселом. Различия в уровне затрат во всех случаях сравнения связано, прежде всего, со стоимостью системного медикаментозного лечения основного заболевания. Необходимо обратить внимание на соотношение между стоимостью ЛП в группах сравнения: при использовании комбинации палбоциклиба и фулвестранта затраты на ЛП для лечения основного заболевания на конец периода моделирования в 3,7 раза выше стоимости монотерапии фулвестрантом (1 067 266,84 и 288 304,63 руб. соответственно). При этом затраты на ЛП при использовании атезолизумаба с наб-паклитакселом в сравнении с монотерапией наб-паклитакселом отличались в 3 раза.

На рис. 7 приведены показатели эффективности для сравниваемых стратегий терапии [57, 58].

Как видно из данных, представленных на рис. 7, относительно общей выживаемости на конец 1-го года моделирования применение палбоциклиба и фулвестрантом при местнораспространенном и ме-

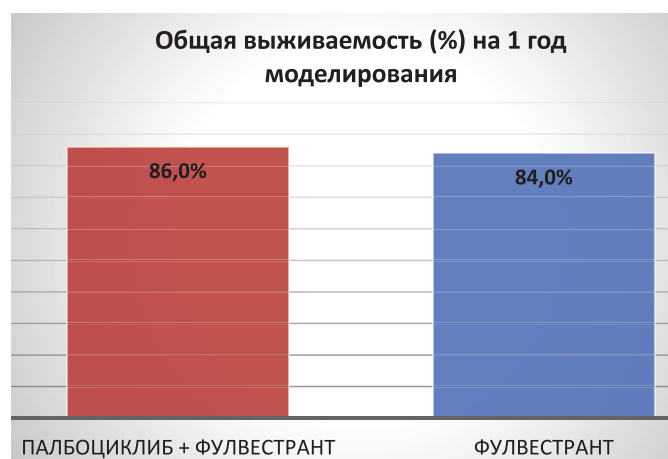


Рис. 7. Эффективность в группах сравнения, критерий — общая выживаемость, % на конец 1-го года

Примечания: палбоциклиб + фулвестрант: палбоциклиб 125 мг 1 раз в сутки в 1—21-й день цикла, фулвестрант 500 мг в/м в 1-й и 15-й дни цикла (затем 500 1 в 1-й день цикла); длительность цикла 28 дней; фулвестрант: фулвестрант по 500 мг в/м 1-й цикл — 1-й и 15-й день, со второго 500 мг в/м 1 раз в цикл; длительность 28 дней.

тастатическом РМЖ были более эффективны, чем ЛП сравнения [57, 58].

С точки зрения соотношения затрат и эффективности применение палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом отличалось большей эффективностью по сравнению с ЛП сравнения — фулвестрантом соответственно, при этом суммарные затраты на их использование были значительно выше. При анализе эффективности относительно общей выживаемости на конец 1-го года показатели CER для стратегий палбоциклиб + фулвестрант и фулвестрант в монорежиме — 832 180 и 1 915 822 руб. соответственно.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, при сопоставлении с ЛП сравнения применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом соответствовало ICER по выбранному критерию эффективности, значительно превышающему порог готовности общества платить.

Результаты анализа сравнения фармакоэкономических показателей терапии комбинацией атезолизумаба и наб-паклитаксела с альтернативной терапевтической опцией, применяемой в лечении местнораспространенного и метастатического РМЖ, приведены на рис. 8.

По данным рис. 8, значение ICER в отношении ОВ на конец первого года наблюдения для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел значительно ниже соответствующего инкрементного коэффициента эффективности затрат палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом (рис. 8). Так, полученный показатель для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел ниже аналогичного ICER для палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом на 36 %.

Таким образом, ориентируясь на данные сравнения фармакоэкономических показателей эффективности применения другой дорогостоящей альтернативы, доступной в системе ОМС, можно заключить, что применение комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в качестве терапии мТНРМЖ железы является экономически приемлемой и целесообразной.

Дополнительно необходимо отметить, что использование наиболее эффективной терапевтической опции в отношении лечения мТНРМЖ отличается фармакоэкономическими показателями, определяю-

Таблица 3

Коэффициент ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 1 год)

Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	ОВ, %	Прирост эффект., % [66, 67]	ICER (руб./год ОВ)
Палбоциклиб + фулвестрант	1 647 607	948 575	86,0	2,0	47 428 765,46
Фулвестрант	699 032		84,0	-	-

Примечания: ОВ — общая выживаемость; ICER — инкрементный показатель; палбоциклиб + фулвестрант: палбоциклиб 125 мг 1 раз в сутки в 1—21-й день цикла, фулвестрант 500 мг в/м в 1-й и 15-й дни цикла (затем 500 1 в 1-й день цикла); длительность цикла 28 дней; фулвестрант: фулвестрант по 500 мг в/м 1-й цикл — 1-й и 15-й день, со второго 500 мг в/м 1 раз в цикл; длительность 28 дней.

щие большую эффективность затрат на оцениваемую комбинацию атезолизумаб + наб-паклитаксел в сравнении с другим широко применяемым вариантом дорогостоящей терапии РМЖ на текущий момент.

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности, который подтвердил устойчивость полученных результатов в настоящем клинико-экономическом исследовании.

Анализ влияния на бюджет — оценка экономических последствий включения комбинированного режима терапии атезолизумабом и наб-паклитакселом мТНРМЖ в ПГТ в системе ОМС. Целью проведения АВБ является оценка изменений экономических последствий включения и расширения применения комбинированной терапии атезолизумабом и наб-паклитакселом для больных с мТНРМЖ. Для моделирования динамики изменений затрат на ХТ РМЖ в целом при включении указанной схемы в рамки оказания медицинской помощи в системе ОМС использовались элементы методики утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет [49]. В процессе выполнения АВБ смоделирована стоимость тарифа КСГ для схемы атезолизумаб + наб-паклитаксел. Планируемый АВБ должен продемонстрировать суммарный экономический эффект расширения использования комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в системе ОМС у пациентов с неоперабельным мТНРМЖ.

Оценка размера общей популяции пациентов в РФ с РМЖ, для лечения которой необходима ХТ или иммунохимиотерапия, и последующая сегментация до целевой популяции. В 2018 г. в России впервые выявлено 70 376 больных с РМЖ, из них 7,8 % (5 489) на IV стадии [1]. Доступность иммунохимического анализа составляет 82 % (4 501) [59], из них под показания комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел подходит порядка 3 488 пациента. Если предположить, что доступность PD-L1 диагностики составляет 100 %, то PD-L1 положительный статус будет у 40 % по данным исследования Schmid P, et al. [30]. Таким образом, в терапии комбинацией атезолизумаб + наб-паклитаксел могут нуждаться не более 1 400 больных.

Определение текущей практики применения рассматриваемых терапевтических подходов — тарифов на проведение ХТ и иммунохимиотерапии РМЖ. Был проведён анализ схем ХТ и иммунохимиотерапии РМЖ, входящие в группировщик КСГ, чтобы определить уровень затрат на химиотерапевтическое лечение рассматриваемой нозологии. Оценивалось не менее 147 тарифов, которые были разделены на группы по величине оплаты законченного случая и определены их процентное соотношение между собой, что и использовалось для формирования распределения между тарифами КСГ на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ для моделирования текущей практики применения рассматриваемых терапевтических подходов, ввиду

отсутствия данных по России о преимущественном использовании тех или иных режимов у больных с РМЖ разных стадий. Текущая практика распределения тарифов на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ представлена в табл. 4. Изменение в частоте применения тарифов для оценки затрат на целевую популяцию пациентов в текущей практике и при внедрении и расширении применения тарифа для комбинированного лечения атезолизумабом и наб-паклитакселом применялось посредством уменьшения количества пациентов на других дорогостоящих тарифах. Основной целью расширения использования атезолизумаба и наб-паклитаксела является предоставление наиболее эффективного лечения всем нуждающимся пациентам с мТНРМЖ и экспрессией PD-L1 и, как следствие, увеличение показателей выживаемости для данной категории больных. Моделируемые показатели применения оцениваемых тарифов также суммированы в табл. 4.

Оценка затрат на целевую популяцию пациентов в текущей практике распределения тарифов и при внедрении и расширении применения тарифа на комбинированную терапию атезолизумабом и наб-паклитакселом. Затраты на лечение будут оценены в соответствии с указанными тарифами в табл. 4. Тарифа на комбинированную терапию атезолизумабом и наб-паклитакселом мТНРМЖ в настоящий момент не предусмотрено, что требует определения минимального уровня оплаты для круглосуточных стационаров, которые планируют применять данный режим системного лечения РМЖ. С этой целью были вычислены стоимости ЛП для дорогостоящих схем ХТ и иммунохимиотерапии по разным нозологиям, входящим в КСГ по тарифам ds19.026 (292 420,54 руб.), ds19.027 (556 782,73 руб.), st19.034 (170 573,66 руб.), st19.035 (273 740,67 руб.), st19.036 (463 302,12 руб.), и определена средняя разница между затратами на ЛП и размером тарифа, которая составила 144 189,66 руб. Таким образом, минимальный тариф по КСГ для комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в настоящем моделировании принят в размере 737 043,00 руб.

Затраты на ведение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения в использовании представленных тарифов на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ приведены в табл. 5.

Таким образом, затраты на текущий вариант распределения тарифов на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ в расчёте на численность целевой популяции в 70 376 пациентов составили 8 041 950 697 руб. Анализ динамики экономических последствий внедрения и применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в системе ОМС у пациентов с мТНРМЖ, с учётом изменения долей распределения между тарифами на оказание медицинской помощи, включающей системную лекарственную противоопухолевую терапию, показал, что на первый год АВБ затраты возрастут на 179 791 603 руб., или на 2,2 % и

ICER для ОВ на конец 1-го года наблюдения, %

Палбоциклиб + фулвестрант

47 428 765,46

Атезолизумаб + наб-паклитаксел

30 562 818,34

Рис. 8. Результаты проведённого сравнительного анализа ICER для комбинации атезолизумаба + наб-паклитаксела и дополнительной альтернативы комбинации палбоциклиба + фулвестранта

Примечания: ОВ — общая выживаемость; ICER — инкрементный показатель; *атезолизумаб + наб-паклитаксел*: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла), наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; *палбоциклиб+фулвестрант*: палбоциклиб 125 мг 1 раз в сутки в 1—21-й день цикла, фулвестрант 500 мг в/м в 1-й и 15-й дни цикла (затем 500 мг в 1-й день цикла); длительность цикла 28 дней

Таблица 4

Текущая и ожидаемая (при внедрении и расширении применения атезолизумаба и наб-паклитаксела в системе ОМС) практика ведения целевой популяции пациентов

Тарифы КСГ	Затраты на 1-й цикл ХТ в соответствии с тарифом	Частота назначения			
		Текущая практика	1-й год АВБ	2-й год АВБ	3-й год АВБ
ХТ по тарифу st19.027	18 038	0,1224	0,1324	0,1424	0,1424
ХТ по тарифу st19.028	31 646	0,1701	0,1801	0,1901	0,1971
ХТ по тарифу st19.029	52 849	0,0952	0,1052	0,1052	0,1052
ХТ по тарифу st19.030	68 989	0,1293	0,1293	0,1293	0,1293
ХТ по тарифу st19.031	85 129	0,0748	0,0748	0,0748	0,0748
ХТ по тарифу st19.032	108 863	0,0476	0,0476	0,0476	0,0476
ХТ по тарифу st19.033	139 877	0,0884	0,0784	0,0784	0,0784
ХТ по тарифу st19.034	170 574	0,1429	0,1329	0,1229	0,1229
ХТ по тарифу st19.035	273 741	0,0816	0,0616	0,0516	0,0416
ХТ по тарифу st19.036	463 302	0,0477	0,0377	0,0277	0,0207
Атезолизумаб + наб-паклитаксел	-	0,0000	0,0200	0,0300	0,0400
Итого:		1,000	1,000	1,000	1,000

Примечания: КСГ — клиничко-статистическая группа; ХТ — химиотерапия; АВБ — анализ влияния на бюджет; *атезолизумаб + наб-паклитаксел*: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла) или 1 200 мг в/в каждые 3 недели, наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; *наб-паклитаксел*: наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

Таблица 5

Затраты на лечение целевой популяции пациентов в текущей и ожидаемой практике

Стратегия	Текущая практика			1-й год		2-й год		3-й год	
	Средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Количество пациентов	Ожидаемые затраты	Количество пациентов	Ожидаемые затраты	Количество пациентов	Ожидаемые затраты
ХТ по тарифу st19.027	18 038	8 614	155 382 778	9 318	168 081 811	10 022	180 780 845	10 022	180 780 845
ХТ по тарифу st19.028	31 646	11 971	378 838 097	12 675	401 117 106	13 378	423 364 469	13 871	438 966 105
ХТ по тарифу st19.029	52 849	6 700	354 090 645	7 404	391 296 587	7 404	391 296 587	7 404	391 296 587
ХТ по тарифу st19.030	68 989	9 100	627 799 718	9 100	627 799 718	9 099	627 730 729	9 099	627 730 729
ХТ по тарифу st19.031	85 129	5 264	448 116 950	5 264	448 116 950	5 264	448 116 950	5 264	448 116 950
ХТ по тарифу st19.032	108 863	3 350	364 692 189	3 350	364 692 189	3 350	364 692 189	3 350	364 692 189
ХТ по тарифу st19.033	139 877	6 221	870 173 137	5 517	771 699 919	5 517	771 699 919	5 517	771 699 919
ХТ по тарифу st19.034	170 574	10 057	1 715 459 299	9 353	1 595 375 442	8 649	1 475 291 585	8 649	1 475 291 585
ХТ по тарифу st19.035	273 741	5 743	1 572 092 668	4 335	1 186 665 804	3 631	993 952 373	2 928	801 512 682
ХТ по тарифу st19.036	463 302	3 357	1 555 305 217	2 653	1 229 140 524	1 949	902 975 832	1 457	675 031 189
Атезолизумаб+наб-паклитаксел	737 043	-	-	1 408	1 037 756 248	2 111	1 555 897 330	2 815	2 074 775 454
ИТОГО		70 377	8 041 950 697	70 377	8 221 742 301	70 374	8 135 798 809	70 376	8 249 894 235

Примечания: ХТ — химиотерапия; атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 недели (1-й и 15-й день цикла) или 1 200 мг в/в каждые 3 недели, наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла; наб-паклитаксел: наб-паклитаксел по 100 мг/кг в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла.

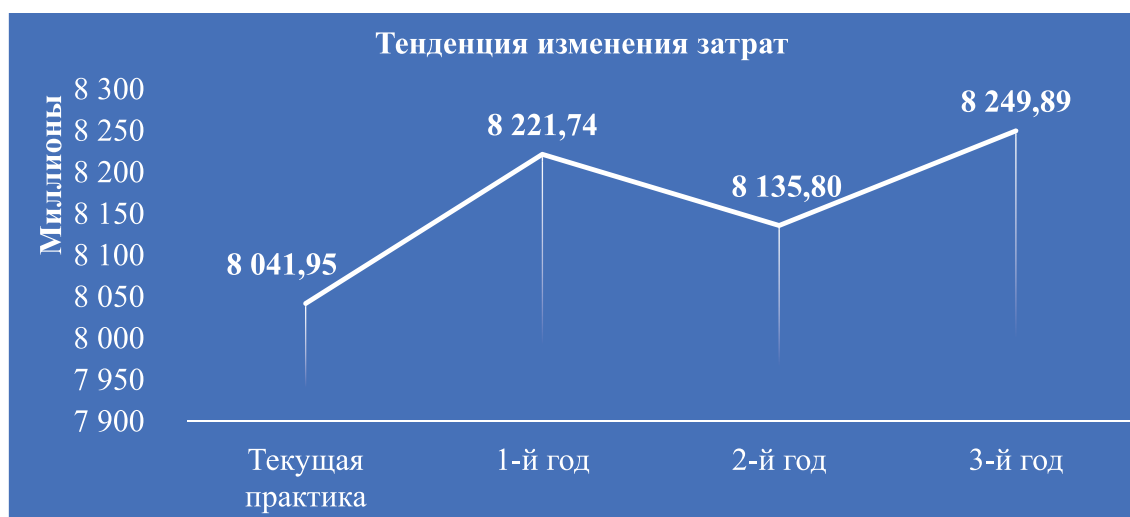


Рис. 9. Тенденция изменения прямых медицинских затрат

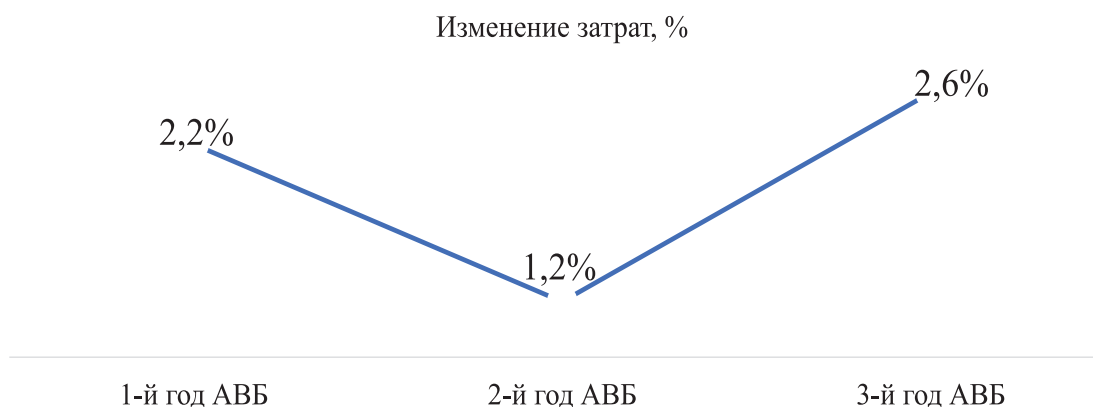


Рис. 10. Тенденция изменения прямых медицинских затрат

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет.

составят 8 221 742 301 руб., а к третьему году разница составит 2,6 % и затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 8 249 894 235 руб. (рис. 9-10).

Таким образом, анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат демонстрирует следующее: расширение использования комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел при лечении пациентов с ТНРМЖ в сравнении со стратегией использования монотерапии наб-паклитакселем в целевой популяции не приводит к значимому росту затрат на терапию у больных с РМЖ: при предоставлении терапии до 1 400 пациентам, что включает всю целевую популяцию впервые выявленных больных с мТНРМЖ и экспрессией PD-L1, изменение затрат на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ останется в пределах 2,6 %.

Анализ чувствительности. Был предусмотрен анализ чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели АВБ: колебаниям численности целевой популяции пациентов, тарифов на рассматриваемые схемы ХТ. Выбор параметров обусловлен тем, что данные показатели являются ключевыми в модели, а также наиболее подвержены колебаниям в условиях рынка функционирования системы здравоохранения в различных регионах РФ. По результатам проведённого анализа чувствительности, построенная модель для оценки динамики последствий изменения текущей практики ХТ и иммунохимиотерапии в РФ чувствительна к изменению частоты применения и стоимости оцениваемых подходов к системной терапии РМЖ, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии АВБ.

Обсуждения

Развитие качественной и эффективной онкологической помощи — является одним из приоритетных моментов в части реализации национальных проектов (программ) по направлениям «Демография» и «Здравоохранение». Согласно Указу Президента РФ от 07.05.2018 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [60], планируется добиться снижения смертности от новообразований, в том числе от злокачественных (до 185 случаев на 100 тыс. населения) в том числе и по итогам выполнения таких задач, как внедрение высокоэффективных методов лечения онкологических заболеваний. Подобные решения закономерно требуют дополнительного финансирования, а значит, и оценки целесообразности и приемлемости таких внедрений.

ТНРМЖ является агрессивным подтипом опухоли с высоким риском прогрессирования заболевания, ранним поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Существует ограниченное количество терапевтических опций, обеспечивающих хотя бы минимальный контроль над

заболеванием, что обуславливает необходимость внедрения и расширения новых медицинских технологий. Комбинированная терапия мТНРМЖ атезолизумабом и наб-паклитакселем патогенетически обусловлена молекулярно-генетическим профилем рассматриваемой опухоли и является на текущей момент единственным лечением, позволяющим максимально увеличить продолжительность жизни пациентам с данной патологией при сравнимом профиле безопасности. Для оценки целесообразности и приемлемости внедрения и применения данной технологии было проведено настоящее клинко-экономическое исследование с позиции российского здравоохранения.

По итогам настоящего моделирования, продемонстрированы фармакоэкономические показатели применения рассматриваемой комбинации в сравнении с другой дорогостоящей терапевтической альтернативой, применяемой при РМЖ и включённой для оказания медицинской помощи в системе ОМС. При рассмотрении такого показателя эффективности, как общая выживаемость, было отмечено, что уровень дополнительных затрат (стоимости) при предотвращении 1 случая смерти для атезолизумаба и наб-паклитаксела ниже на 36 % в сравнении с комбинацией палбоциклиб + фулвестрант — ЛП, применяемых также для тяжёлых форм РМЖ — местнораспространённого и метастатического рака.

Если продолжить сравнение фармакоэкономических показателей дорогостоящих ЛП для лечения онкологических нозологий другой локализации, нежели молочная железа, можно обратиться к публикации [61], где сопоставляются стоимости месяца сохранённой жизни среди различных химиотерапевтических и иммунохимиотерапевтических подходов (табл. 6). Стоимость сохранённого месяца жизни для комбинированной терапии атезолизумабом и наб-паклитакселем при показателе общей выживаемости в месяцах составляет 436 612 руб., что значительно ниже представленных в табл. 6 стоимостей месяца жизни при других онкологических патологиях.

На текущий момент ППГ в рамках предоставления медицинской помощи больным за счёт средств ОМС не предусмотрено тарифа КСГ со схемой терапии атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселем. При этом изменения в ГТС с 01.08.2019 г., к примеру, предусматривают использование комбинированной ХТ с ипилимумабом в рамках тарифа стоимостью 1 569 024,54 руб., что позволяет предполагать возможность внедрения иных комбинированных дорогостоящих режимов противоопухолевого медикаментозного лечения сложных категорий онкологических пациентов.

По результатам моделирования при проведении АВБ, внедрение указанной схемы комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел для терапии мТНРМЖ требует дополнительных средств бюджета, однако

Таблица 6

Стоимости сохраненного месяца жизни для ЛП, применяемых при онкологической патологии (по данным Хачатрян Г.Р., и др. [61]).

Препарат	Показание	Источники данных для расчёта ICER	Разница в затратах, руб.	Разница в эффективности, мес. жизни	ICER, руб./ месяц жизни
Брентуксимаб ведотин vs. отсутствие терапии	Рецидивирующая или рефрактерная CD30-позитивная ЛХ	[62, 63]	6 133 627,07	11,70	524 241,63
Бевацизумаб + интерферон-альфа 2b vs. интерферон-альфа 2b	Метастатическая почечно-клеточная карцинома	[64]	2 289 569,62	0,90	2 543 966,24
Эрибулин vs. капецитабин	Метастатический рак молочной железы	[65]	1 292 337,80	1,40	923 098,43
Панитумумаб vs. цетуксимаб	Метастатическая аденокарцинома толстой или прямой кишки	[66]	392 982,88	0,40	982 457,20
Кабазитаксел vs. митоксантрон	Метастатический кастрационно-резистентный рак простаты	[67]	1 535 115,36	2,40	639 631,40

при предоставлении терапии до 1 400 пациентам, что включает всю целевую популяцию впервые выявленных больных с мТНРМЖ и экспрессией PD-L1, общее изменение затрат на ХТ и иммунохимиотерапию РМЖ остаётся в пределах 2,6 %.

Таким образом, во-первых, установлено, что стоимости сохраненного года (месяца) жизни и предотвращения одного случая смерти для комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом ниже, чем для других современных дорогостоящих онкологических препаратов, при этом отмечается высокий уровень прироста эффективности, во-вторых, показано отсутствие значительного увеличения затрат на ХТ и иммунохимиотерапию больных РМЖ в контексте обеспечения целевой популяции пациентов. Полученные в ходе настоящего клинико-экономического исследования результаты демонстрируют экономическую приемлемость и целесообразность внедрения рассматриваемой терапевтической опции — комбинированного лечения атезолизумабом и наб-паклитакселом, для больных с мТНРМЖ в РФ.

Выводы

1. Комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом является высокоэффективной схемой лечения метастатического или неоперабельного местнораспространённого тройного негативного рака молочной железы в первой линии терапии при наличии экспрессии PD-L1 $\geq$ 1 % — единственной опцией, позволяющей достичь максимальные показатели по общей выживаемости.

2. Внедрение оцениваемой схемы терапии в пределах целевой популяции и обеспечение её доступности в рамках оказания медицинской помощи в системе ОМС не приведёт к существенному увеличению затрат на ХТ рака молочной железы, и при этом позволит пролечить до 1 400 больных, не имеющих эффективных терапевтических альтернатив.
3. Фармакоэкономические показатели применения комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела отличаются большей эффективностью затрат в сравнении с иными дорогостоящими схемами терапии как рака молочной железы, так и опухолей иных локализаций, активно используемых в текущей практике, что позволяет говорить о приемлемости и целесообразности внедрения и расширения применения данной терапевтической опции в целевой популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: клинико-экономическая оценка выполнена при поддержке компании Рош.

Участие авторов. Колбин А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Виллом И.А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Проскурин М.А. — построение модели, проведение математических расчётов, анализов чувствительности; Балыкина Ю.Е. — проведение математических расчётов, анализов чувствительности, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Виллюм Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

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

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

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

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Павлыш Андрей Владиславович

ORCID ID: 0000-0002-7617-5822

SPIN-код: 5785-8324

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ст. н. с. лаборатории онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Vilyum Irina

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN code: 7168-6396

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

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

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

Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Pavlysh Andrey

ORCID ID: 0000-0002-7617-5822

SPIN code: 5785-8324

MD, Professor, Head of Pharmacology and Pharmacy Department "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov", Russia, Saint-Petersburg; Senior Research Officer of Oncology Statistic Laboratory "N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology", Russia, Saint-Petersburg

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году / Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2019. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu / Ed by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ).]
2. Летагин В.П. Опухоли молочной железы. — М.: 2000; 113-25. [Letagin VP. Opuholi molochnoj zhelezy. Moscow: 2000; 113-25. (In Russ).]
3. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009;115(2):423-428. DOI: 10.1007/s10549-008-0086-2
4. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer.* 2008;15(4):303-308. DOI: 10.1007/s12282-008-0042-3.
5. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(5):1368-1376.
6. Hines SL, Vallow LA, Tan WW, et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 2008;19(9):1561-1565. DOI: 10.1093/annonc/mdn283

7. Yuan ZY, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Triple-negative Breast Cancer: A Report of 305 Cases. *Ai Zheng.* 2008;27(6):561-565.
8. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, et al. Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2008;113(7):1521-1526. DOI: 10.1002/cncr.23786.
9. Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20. DOI: 10.1186/bcr1870.
10. Брагина О.Д. Клинико-морфологические особенности трипл-негативного рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* 2010; Приложение 1: 26. [Bragina OD. Kliniko-morfologicheskie osobennosti tripl-negativnogo raka molochnoj zhelezy. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2010; suppl. 1:26. (In Russ).]
11. Карсладзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности): Автореф. дис....канд. мед. наук. — М.: 2010. [Karsladze DA. Trojnoj negativnyj rak molochnoj zhelezy (kliniko-biologicheskie osobennosti): [dissertation] Moscow: 2010. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/326710/d#?page=1> Ссылка активна на 25.03.2020.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer. Res.* 2005;11(16):5678-85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421

13. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108-18. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x
14. Муфазалов Ф.Ф., Шарипова Н.С. Тройной негативный рак молочной железы: современное состояние проблемы и не совсем обычный случай лечения // *Злокачественные опухоли*. — 2014. — Т.8. — №1. — С.19-31. [Mufazalov FF, Sharipova NS. Trojnoj negativnyj rak molochnoj zhelezy: sovremennoe sostoyanie problemy i ne sovsem obychnyj sluchaj lecheniya. *Journal of Malignant Tumours*. 2014;8(1):19-31. (In Russ).]
15. Смирнова О.В., Борисов В.И., Генс Г.П. Эволюция представления о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — №1. — С.5-17. [Smirnova OV, Borisov VI, Guens GP. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malignant Tumours*. 2017;(1):5-17. (In Russ).] DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-5-17
16. Смирнова О.В., Борисов В.И., Генс Г.П. Непосредственные и отдаленные результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2018. — №3. — С.68-77. [Smirnova OV, Borisov VI, Guens GP. Immediate and long-term outcomes of drug treatment in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Malignant Tumours*. 2018;(3):68-77. (In Russ).] DOI: 10.18027/2224-5057-2018-3-68-77
17. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
18. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrences. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
19. Жукова Л.Г. Клинические и фундаментальные аспекты прогноза и рационального лечения рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М.: 2015. [Zhukova LG. Klinicheskie i fundamentalnye aspekty prognoza i racional'nogo lecheniya raka molochnoj zhelezy s trojnym negativnym fenotipom. [dissertation] Moscow: 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/326710/d#?page=1> Ссылка активна на 25.03.2020.
20. Takahashi M, Yonemori K, Yamamoto H, et al. A phase I/II trial of olaparib in combination with eribulin in patients with advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: The analyses of efficacy and safety from phase II. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl):1080-1080. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1080
21. Baselga J, Stemmer S, Pego A, et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res*. 2010;70:(Abstr PD01-01, presented data — SABCs 2010).
22. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5505-5512. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327
23. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Research* 2014;75(9 Supplement):S3-01-S3-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCs14-S3-01
24. Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1219-25. DOI: 10.1093/annonc/mds603
25. Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine at first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCG006): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4): 436-446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70064-1
26. Kaufman PF, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892
27. Pivrot X, Im SA, Guo M, et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine. *Breast Cancer*. 2018;25:370-374. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
28. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract 1009]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.). DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1009
29. Emens LA, Adams S, Loi S, et al. Impassion 130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1104]. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl.).
30. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
31. Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, et al. A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer (Javelin Solid Tumor JPN). 2015. SABCs. Abstract S1-04.
32. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
33. Winer EP, Dang T, Karantza V, et al. KEYNOTE-119: A randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1102]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.).
34. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70. DOI: 10.1038/nature11412
35. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):361-370. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
36. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia*. 2006;8(3):190-198. DOI: 10.1593/neo.05733
37. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Research*. 75:PD1-PD6
38. Ali HR, Glont SE, Blows FM, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1488-1493. DOI: 10.1093/annonc/mdv192
39. Muenst S, Schaeferli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):15-24. DOI: 10.1007/s10549-014-2988-5
40. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 25.03.2020.
41. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тецентрик®. [Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Tecentriq. (In Russ).] Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/tecentriq> Ссылка активна на 25.03.2020.
42. Schmid P, et al. Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). 2019 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15 suppl):1003-1003. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003
43. Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 10.12.2018 N 1506. «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov». (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/> Ссылка активна на 25.03.2020.
44. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования [Federal'nyj fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. (In Russ).] Доступно по: <http://www.ffoms.ru/> Ссылка активна на 25.03.2020.
45. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011. [Ob utverzhdenii

otraslevogo standarta «kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya»: order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2011. (In Russ).]

46. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. No 242-од. Москва 2018. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noy kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii. Approved by order No. 242-od of the Ministry of health of the Russian Federation dated December 29, 2018. Moscow 2018. (In Russ).] Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf Ссылка активна на 25.03.2020.

47. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17. DOI: 10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x

48. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / Под общ. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — Москва: Издательство ОКИ, 2013. [Osnoynye ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Ed by Kolbina AS, Zyrianova SK, Belousova DYU. Moscow: LLC «Publishing OKI»; 2013. (In Russ).]

49. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. Москва 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po ocenke vliyaniya na byudzheth v ramkah realizatsii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii. Approved by order No. 145-od of the Ministry of health of the Russian Federation dated December 23, 2016. Moscow 2016. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> Ссылка активна на 25.03.2020

50. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 185-од. [Metodicheskie rekomendatsii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii. Approved by order No. 185-od of the Ministry of health of the Russian Federation dated December 29, 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-porashchetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennykh-preparatov-2017.pdf> Ссылка активна на 25.03.2020.

51. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга. [Informatsionnyj portal OMS Saint-Petersburg's (In Russ).] Доступно по: <http://www.spboms.ru/> Ссылка активна на 25.03.2020.

52. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>

53. <https://www.pharmindex.ru/>

54. По данным аналитической компании IMS, дата загрузки 28.07.2019 г. [Po dannym analiticheskoy kompanii IMS, data vygruzki 28.07.2019 g. (In Russ).]

55. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака молочной железы, 2018 г. [Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака молочной железы, 2018 г. (In Russ).] Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%2%A0-%20projects2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf Ссылка активна на 25.03.2020.

56. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Абраксан® [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Abraxane (In

Russ).] Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/abraxane__38394 Ссылка активна на 25.03.2020.

57. Turner NC, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527

58. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(14):425-439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0

59. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И. и др. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациенток с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 г. // *Современная Онкология*. — 2016. — Т.18. — №3. — С.19-26. [Poddubnaya IV, Frank GA, Yagudina RI, Koroleva NI, Zavalishina LE. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation in 2015. *Sovremennaya onkologiya*. 2016;18(3):19-26. (in Russ).]

60. Указ Президента РФ от 07.05.2018 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation from 07.05.2018 «O nacional'nyh celyah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda». (in Russ).]

61. Хачатрян Г.Р., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Домбровский В.С. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. — 2016. — №1. — С.3-14. [Khachatryan GR, Fedyayev DV, Avxentyeva MV, Dombrovskiy VS. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;(1):3-14 (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.003-014

62. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2531-3. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868. Epub 2013 Jun 5.

63. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1236-43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801. Epub 2014 Dec 22.

64. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.

65. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.

66. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May; 15(6):569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

67. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54. DOI: 10.1016/S01406736(10)61389-X.

ВПЕРВЫЕ В ТЕРАПИИ ТНRMЖ¹



ТЕЦЕНТРИК®+НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ

Первая одобренная в России схема терапии пациенток с распространенным PD-L1+ ТНRMЖ¹⁻³

ВПЕРВЫЕ
каждая вторая пациентка
с распространенным
PD-L1+ ТНRMЖ
переживает 2-летний рубеж²



ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМБИНАЦИИ ТЕЦЕНТРИК® С НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛОМ³:

Первая линия терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителоопосредованной цитотоксичности.^{2,4}
1. Неоперабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли; 2. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):44-59; 3. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652; 4. Chen, et al. *Qin Cancer Res* 2012; 5. Brown, et al. *J Immunol* 2003; 6. Akbari, et al. *Mucosal Immunol* 2010; 7. Latchman, et al. *Nat Immunol* 2001; 8. Matsumoto, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 9. Herbst, et al. *Nature* 2014.

Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациенток:* с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения циклоплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациенток с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неадекватной или адъювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселем и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселем и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:* распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациенток:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселем при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® при применении в качестве монотерапии или комбинированной терапии составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.* Начальная доза: препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии с последовательным введением: бевацизумаба, паклитакселя и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или наб-паклитакселя и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, Тецентрик® с наб-паклитакселем и карбоплатином применяются в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла на каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой): препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселем и карбоплатином). При тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселем (экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$) препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше, в виде в/в инфузии. Наб-паклитаксел применяется в дозе 100 мг/м² в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у $\geq 10\%$ пациенток: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипоматгемия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль, гипертензия, алоpecia. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациенток получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациенток, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациенток, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациенток, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2% пациенток. Дополнительная информация. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. Регистрационное удостоверение: ЛП-004652 от 31.03.2020 г. Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

для специалистов здравоохранения

RU/TCN/004/0102 Май 2020

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.ХOFFMANN-ЛЯ Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб при терапии пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом

Колбин А. С.^{1,2}, Курылев А. А.^{1,3}, Мишинова С. А.¹, Балыкина Ю. Е.², Проскурин М. А.²

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

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

³ — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Аннотация. *Актуальность.* Ревматоидный артрит (РА) и юношеский артрит с системным началом (сЮА) являются наиболее часто встречающимися ревматическими заболеваниями у взрослых и детей соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) эффективны при лечении РА и сЮА. *Цель.* Целью исследования стало проведение фармакоэкономического анализа применения тоцилизумаба для подкожного и внутривенного введения для терапии пациентов с РА и сЮА в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). *Материалы и методы.* Исследование проводилось методом минимизации затрат с позиции системы здравоохранения РФ (прямые медицинские затраты) с горизонтом моделирования — 1 год. Учитывались: стоимость лечения основного заболевания (РА и сЮА), стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных явления (НЯ), стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. *Результаты.* Показатели разницы затрат на одного пациента с РА для тоцилизумаба (подкожная форма введения) в сравнении со стратегией адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба составили 111 536 руб., 129 094 руб., 85 244 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба и на 12,8; 14,5; 10,0 % соответственно. При сравнении групп тоцилизумаба с адалимумабом (Далибра), этанерцептом, инфликсимабом (Ремикейд) показатель разницы затрат составил 40 497 руб., 54 355 руб., 28 419 руб. в пользу препаратов сравнения. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дороже адалимумаба (Далибра), этанерцепта, инфликсимаба (Ремикейд) на 5,6; 7,7; 3,9 % соответственно. Показатель разницы затрат на одного пациента с сЮА для тоцилизумаба в сравнении со стратегией канакинумаба, адалимумаба (Хумира) и адалимумаба (Далибра) составил 6 535 234 руб., 478 297 руб. и 326 263 руб. соответственно, использование тоцилизумаб оказывается дешевле канакинумаба, адалимумаба (Хумира) и адалимумаба (Далибра) на 93,3; 50,6 и 41,1 % соответственно. *Выводы.* В сравнении с ингибиторами ФНО-α терапия тоцилизумабом пациентов с РА и сЮА является экономически обоснованной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ФНО-α ингибиторы; фармакоэкономика

Для цитирования:

Колбин А.С., Курылев А.А., Мишинова С.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб при терапии пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.23-33. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-23-33

Health-economic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic juvenile arthritis

Kolbin AS^{1,2}, Kurylev AA^{1,3}, Mishinova SA¹, Balikina YuE², Proskurin MA²

¹ — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, St. Petersburg

² — Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

³ — FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Russia, Saint-Petersburg

Abstract. *Relevance.* Rheumatoid arthritis (RA) and systemic juvenile arthritis (sJA) are the most frequent rheumatic diseases in adults and adolescents, consequently. Biologics disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) are effective in treatment of RA and sJA. *Aim.* To perform health-economic analysis of tocilizumab for subcutaneous and intravenous injections in patients with RA and sJA comparing to TNF-α inhibitors. *Materials and methods.* Cost-minimizing analysis was used from the perspective of healthcare system (accounting for direct medical costs) with the modelling horizon — 1 year. We included into the model cost of RA and sJA bDMARDs, cost of adverse events correction and costs of laboratory and instrumental diagnostic. *Results.* Cost minimizing ratio of tocilizumab (subcutaneous form) in RA patients comparing to adalimumab (Humira), certolizumab pegol, golimumab were 111 536; 129 094; 85 244 RUR, consequently favour to tocilizumab. Tocilizumab was less costly comparing to adalimumab (Humira), certolizumab pegol, golimumab by 12.8, 14.5, 10.0 %, consequently. Cost minimizing ratio of tocilizumab

in RA patients comparing to adalimumab (Dalibra), etanercept, infliximab (Remicade) were 40 497; 54 355; 28 419 RUR in favour to comparators. Tocilizumab was more costly comparing to adalimumab (Dalibra) etanercept, infliximab (Remicade) by 5.6; 7.7; 3.9 %, consequently. Cost minimizing ratio of tocilizumab in sJA patients comparing to kanakinumab, adalimumab (Humira) and adalimumab (Dalibra) were 6 535 234; 478 297 and 323 263 RUR. Tocilizumab was less costly comparing to kanakinumab, adalimumab (Humira) and adalimumab (Dalibra) by 93.3; 50.6 and 41.1 %, consequently. *Conclusions.* Tocilizumab is economically reasonable comparing to others TNF- α inhibitors in patients with RA and sJA.

Keywords: rheumatoid arthritis; TNF- α inhibitors; health economics

For citations:

Kolbin AS, Kurylev AA, Mishinova SA, Balikina YuE, Proskurin MA. Health-economic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic juvenile arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:23-33. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-23-33

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) и юношеский артрит с системным началом (сЮИА) являются наиболее часто встречающимися ревматическими заболеваниями у взрослых и детей соответственно [1, 2]. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2 %. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61 % общей популяции [1]. В регистре Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,5 % в структуре юношеского артрита [2].

Основное место в лечении РА и сЮИА занимает медикаментозная терапия: синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 1), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики, глюкокортикостероиды (ГКС) [1, 2]. Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности или плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата). На сегодняшний

Таблица 1

Режимы терапии РА и сЮИА генно-инженерными биологическими препаратами [1]

Заболевание	Клинические рекомендации	Режим терапии
РА	Ассоциация ревматологов России, 2018 год	ингибиторы ФНО- α • Инфликсимаб + метотрексат • Адалимумаб $\pm$ метотрексат • Голимумаб + метотрексат • Цертолизумаб пэгол $\pm$ метотрексат • Этанерцепт $\pm$ метотрексат
		анти-В клеточный препарат • Ритуксимаб + метотрексат
		блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов • Абатацепт $\pm$ метотрексат
		блокатор рецепторов интерлейкина 6 • Тоцилизумаб $\pm$ метотрексат • Сарилумаб** $\pm$ метотрексат
сЮИА	Союз педиатров России, 2017 год	блокатор рецепторов интерлейкина 6 • Тоцилизумаб $\pm$ метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно
		анти ИЛ-1b • Канакинумаб $\pm$ метотрексатом в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно
		анти-В клеточный препарат • Ритуксимаб* + метотрексат в дозе 10-15 мг/м²/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно
		ингибитор ФНО- α • Адалимумаб $\pm$ метотрексат 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно • Этанерцепт $\pm$ метотрексат 15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно

Примечания: РА — ревматоидный артрит; сЮИА — юношеский артрит с системным началом; * — не зарегистрирован в РФ для лечения сЮИА.

день при непереносимости метотрексата или других БПВП в терапии ревматоидного артрита рекомендуется переключение на монотерапию ГИБП. В случае неэффективности оптимальных доз метотрексата/БПВП может назначаться монотерапия ГИБП или комбинация БПВП и ГИБП [1].

Препараты ГИБП зарегистрированы в РФ в двух формах выпуска: для внутривенного введения и лекарственные формы (раствор, лиофилизат, концентрат для приготовления раствора), предназначенные для подкожного введения. Учитывая, что терапия ГИБП проводится до прогрессирования и может длиться более 1 года наиболее удобными в применении являются лекарственные формы для подкожного введения.

Цель

Целью исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа применения тоцилизумаба для подкожного и внутривенного введения для терапии пациентов с РА и сЮИА с позиции системы здравоохранения РФ в сравнении с ингибиторами ФНО- α .

Материалы и методы

Исследование проводилось с позиции системы здравоохранения РФ. Горизонт моделирования — 1 год. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, которые включали:

- стоимость лечения основного заболевания (РА и сЮИА) — затраты на лекарственные препараты (ЛП);
- стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательные явления (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания;
- стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Затраты на ЛП и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [3] и других источников [4].

Оценка сравнительной эффективности

Нам удалось обнаружить несколько систематических обзоров и сетевых мета-анализов сравнительной эффективности ГИБП для лечения ревматоидного артрита. В 2017 г. *Alfonso-Cristancho Rafael и соавт.*, используя систематический обзор и сетевой мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (68) ГИБП в монотерапии и в комбинации у взрослых с РА без ответа на применение традиционных модифицирующих заболевание средств для лечения ревматоидного заболевания, показал, что тоцилизумаб превосходит БПВП и также эффективен, как и другие ГИБП при РА [5].

В 2017 г. *Synnott PG и соавт.* в систематическом обзоре и сетевом мета-анализе сравнительных исследований эффективности генно-инженерных биологических препаратов таргетной терапии РА (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб, сарилумаб, тофацитибин, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб) в качестве монотерапии и в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат) было продемонстрировано, что большинство ГИБП имеют сопоставимые показатели достижения ремиссии, ответа ACR и радиографического прогрессирования, а также отсутствуют статистически значимые различия в большинстве сравнений. Было отмечено, что среди пациентов с неадекватным ответом на БПВП все ГИБП обеспечивают существенные преимущества по сравнению только с БПВП, а различить преимущества между ГИБП сложнее [6].

С учётом предположения о равнозначной эффективности препаратов по влиянию на уровни суммарного балла по шкале DAS28 (Disease Activity Score) и ACR (American College of Rheumatology), предпочтительным было применение анализа «минимизации затрат».

Мета-анализы и не прямые сравнительные исследования ГИБП были проведены в группе пациентов с сЮА [7, 8]. *Tarp S и соавт.* в не прямом сравнительном исследовании не выявили различий в эффективности канакинумаба и тоцилизумаба (ОШ: 1,25; 95 % ДИ: 0,28-5,66) [8]. К такому же выводу пришли *Otten MH et al.*, продемонстрировавшие отсутствие различий в эффективности тоцилизумаба и канакинумаба (ОШ: 0,41; 95 % ДИ: 0,14-1,23) [9]. На основании результатов мета-анализов и не прямых сравнительных исследований ГИБП у пациентов с сЮИА предпочтительным было применение анализа «минимизации затрат».

Стоимость лечения основного заболевания

Модель РА.

Модель начинали с выбора ЛП второй линии терапии (при неэффективности монотерапии метотрексатом). Средствами терапии были:

- 1) Лекарственные формы для подкожного введения:
 - адалимумаб 40 мг каждые 2 недели;
 - цертолизумаба пэгол — начальная доза 400 мг, далее 400 мг через 2 и 4 недели, далее 400 мг 1 раз в 4 недели;
 - этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю;
 - голимумаб 50 мг ежемесячно в один и тот же день месяца;
 - тоцилизумаб 162 мг один раз в неделю.
- 2) Лекарственные формы для в/в введения:
 - инфликсимаб (Инфликсимаб) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;

- инфликсимаб (Фламмегис) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;
- инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;
- тоцилизумаб 8 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Затраты лекарственные препараты ГИБП для лечения РА приведены в табл. 2.

Модель сЮИА.

Модель начинали с выбора ЛП второй линии терапии (при неэффективности монотерапии метотрексатом). Средствами терапии будут:

- тоцилизумаб (162 мг 1 раз в две недели);
- канакинумаб (4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели);
- адалимумаб (24 мг/м² 1 раз в две недели или 40 мг 1 раз в две недели).

Поскольку пик заболеваемости юношеским артритом с системным началом приходится на возраст

1-5 лет, а мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой, расчёт курсовой стоимости лечения на 12 месяцев производился для пациента в возрасте 5 лет с массой тела 20 кг и ростом 110 см, S²=0,8 м² (табл. 3) [2].

Стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательные явления

Поскольку частота развития нежелательных явлений в большей степени зависит от механизма действия и других фармакологических особенностей ГИБП и в меньшей степени от заболевания, при котором они применяются, то затраты на купирование НЯ для обеих моделей были одинаковы [9].

Наиболее часто при терапии ГИБП встречаются следующие группы нежелательных явлений [9]:

- тяжёлые инфекции;
- развитие злокачественных новообразований;
- реактивация латентных инфекций (туберкулёзная инфекция).

Таблица 2

Затраты на лечение РА генно-инженерными биологическими препаратами

Препарат	Форма выпуска	Цена (руб.) ** [3]	Курсовая доза* (12 месяцев или 52 недели)	Курсовая стоимость (руб.)
<i>Лекарственные формы для подкожного введения</i>				
Адалимумаб (Хумира)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл N2	58 350,93	40 мг*26 приёмов = 1040 мг	(58350,93/2)*26 = 758 562,09
Адалимумаб (Далибра)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, N2	46 656,00	40 мг*26 приёмов = 1040 мг	(46656,00/2)*26 = 606 528,00
Цертолизумаб пэгол (Симзия)	раствор для подкожного введения 200 мг/мл, 1 мл шприцы N2	51 741,32	400 мг*3 + 200*24 = 6000 мг	(51741,32*3)+ (51741,32*24/2) = 776119,80
Этанерцепт (Энбрел)	раствора для подкожного введения 50 мг/мл — 1 мл — флаконы N4	45 590,00	50 мг*52 приёма = 2600 мг	(45590,00*52)/4 = 592670,00
Голимумаб (Симпони)	р-р д/и п/к 50мг/0,5мл N1	61 022,49	50 мг*12 приёмов = 600 мг	61022,49*12 = 732269,88
Тоцилизумаб (Актемра)	раствор для подкожного введения, 162 мг/0,9 мл N4	56 424,64	162 мг *52 = 8 424	(56424,64/4)*52 = 733 520,32
<i>Лекарственные формы для внутривенного введения</i>				
инфликсимаб (Инфликсимаб)	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг — флакон N1	23 235,00	3 мг/кг * 70 кг * 8 введений = 1 890	23235,00 *3 * 8 = 557 640,00
инфликсимаб (Фламмегис)		23 235,75		23235,75 * 3*8 = 557 658,00
инфликсимаб (Ремикейд)		26 114,87		26 114,87 *3 *8 = 626 757,88
тоцилизумаб (Актемра)	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 4 мл — флаконы N1	7 882,95	8 мг/кг * 70 *52 / 4 = 7 800	(19 706,8*2 + 7 882,95 *2) * 13 = 717333,5
	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл — флаконы N1	19 706,80		

Примечания: * — из расчёта массы тела 70 кг; ** — цена без учёта торговой надбавки и НДС.

Таблица 3

Затраты на лечение сЮА генно-инженерными биологическими препаратами ГИБП

Препарат	Форма выпуска	Цена (руб.) ** [3]	Курсовая доза* (12 месяцев)	Курсовая стоимость (руб.)
Тоцилизумаб (Актемра)	раствор для подкожного введения, 162 мг/0,9 мл №4	56 424,64	162 мг * 52/2 = 4212	56424,64/4*26 = 366 756,00
Канакинумаб (Иларис)	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 150 мг фл. №1	530 922,67	4мг/кг*20 = 80мг 80мг*13 введений = 1040 мг	530922,67*13 = 6 901 994,74
Адалимумаб (Хумира)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, 0,8 мл — шприцы №2	58 350,93	24мг/м ² *0,8 = 19,2 мг 19,2мг*26 приёмов = 499,2 мг	(58350,93*26)/2 = 758 652,09
Адалимумаб (Далибра)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, N2	46 656,00	24мг/м ² *0,8 = 19,2 мг 19,2мг*26 приёмов = 499,2 мг	(46656,00/2)*26 = 606 528,00
Этанерцепт (Энбрел)	в лекарственной форме для подкожного введения противопоказан у детей младше 12 лет или с массой тела менее 62,5 кг			

Примечания: * — из расчёта массы тела 20 кг, площади поверхности тела 0,8 м²; ** — цена без учёта торговой надбавки и НДС.

Среди группы ГИБП представлены лекарственные средства, различающиеся по механизму действия, что вносит вклад в их профиль безопасности.

Нам удалось обнаружить два крупных наблюдательных исследования реальной клинической практики, основанных на анализе нескольких баз данных пациентов, целью которых было изучение профиля безопасности тоцилизумаба в сравнении с другими ГИБП.

В исследовании Kim SC, et al. [10] проведён анализ частоты встречаемости злокачественных новообразований у пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении с ингибиторами ФНО-α и абатацептом. Авторы исследования пришли к выводу об отсутствии разницы в частоте развития злокачественных новообразований при терапии тоцилизумабом в сравнении с ингибиторами ФНО-α (ОШ: 0,98 (95 % ДИ: 0,80-1,19) и абатацептом (ОШ: 0,97, 95 % ДИ: 0,74-1,27) [10].

В исследовании Pawar A, et al. [11] была проведена сравнительная оценка частоты встречаемости тяжёлых инфекций при использовании тоцилизумаба в сравнении с другими ГИБП. Исследование было выполнено путём объединения трёх баз данных (MarketScan,

Medicare, IMS). Частота встречаемости различных тяжёлых инфекция в группе тоцилизумаба не отличалась от ингибиторов ФНО-α и абатацепта [11].

Реактивация латентной туберкулёзной инфекции характерная для ГИБП — ингибиторов ФНО-α [11]. Ингибиторы ФНО-α относят в группу препаратов с высоким риском реактивации латентной туберкулёзной инфекции [1]. Cantini F, et al. в двух систематических обзорах провели оценку риска развития туберкулёзной инфекции для ГИБП — ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия [12, 13]. Было показано, что большая частота развития туберкулёзной инфекции характерна для ингибиторов ФНО-α и составляет 250 случаев на 100 тыс. пациентов в год [13]. Риск развития туберкулёзной инфекции при применении ГИБП, не относящихся к ингибиторам ФНО-α, сопоставим с популяционным, в том числе в странах с высокими показателями заболеваемости туберкулёзом среди населения [12].

Показатели частоты развития туберкулёзной инфекции, используемые при расчётах приведены в табл. 4.

Таблица 4

Частота развития и стоимость лечения туберкулёзной инфекции

Стратегия терапии	Частота развития туберкулёзной ин- фекции (случаев на 100 000 пац./год)	Частота развития туберкулёзной инфекции (случаев на 100 пац./год)	Стоимость лечения 1 случая туберкулёза [14, 15]	Затраты на лечение туберкулёза (руб./год)
адалимумаб	250	0,25	345 980,35	86495,08
цертолизумаба пэгол				
этанерцепт				
голимумаб				
тоцилизумаб	0	0		0
канакинумаб	0	0		0

Стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики

Стоимость проведения амбулаторных и инструментальных методов диагностики для ведения больных РА и сЮА были рассчитаны в соответствии со стандартами терапии и составили 28 724,00 руб./пац./год и 100 700,00 руб./пац./год, соответственно.

Результаты

Модель РА

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 1 год. На рис. 1-2 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 1-2, при горизонте моделирования 12 месяцев затраты на тоцилизумаб (в/в)

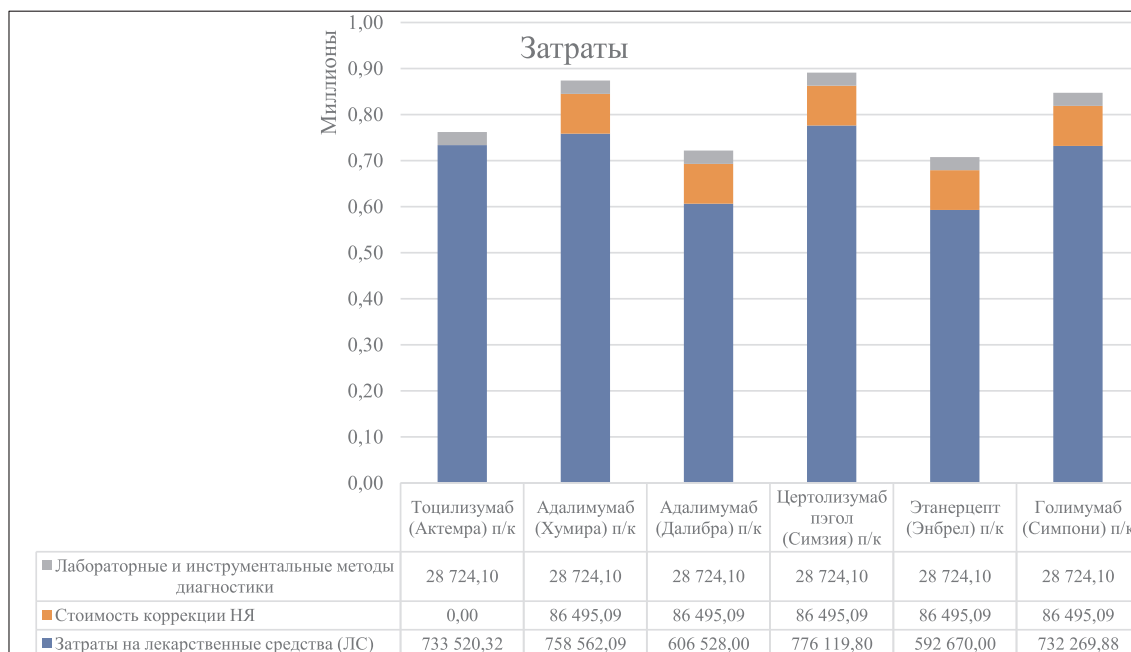


Рис. 1а. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения (п/к формы) в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

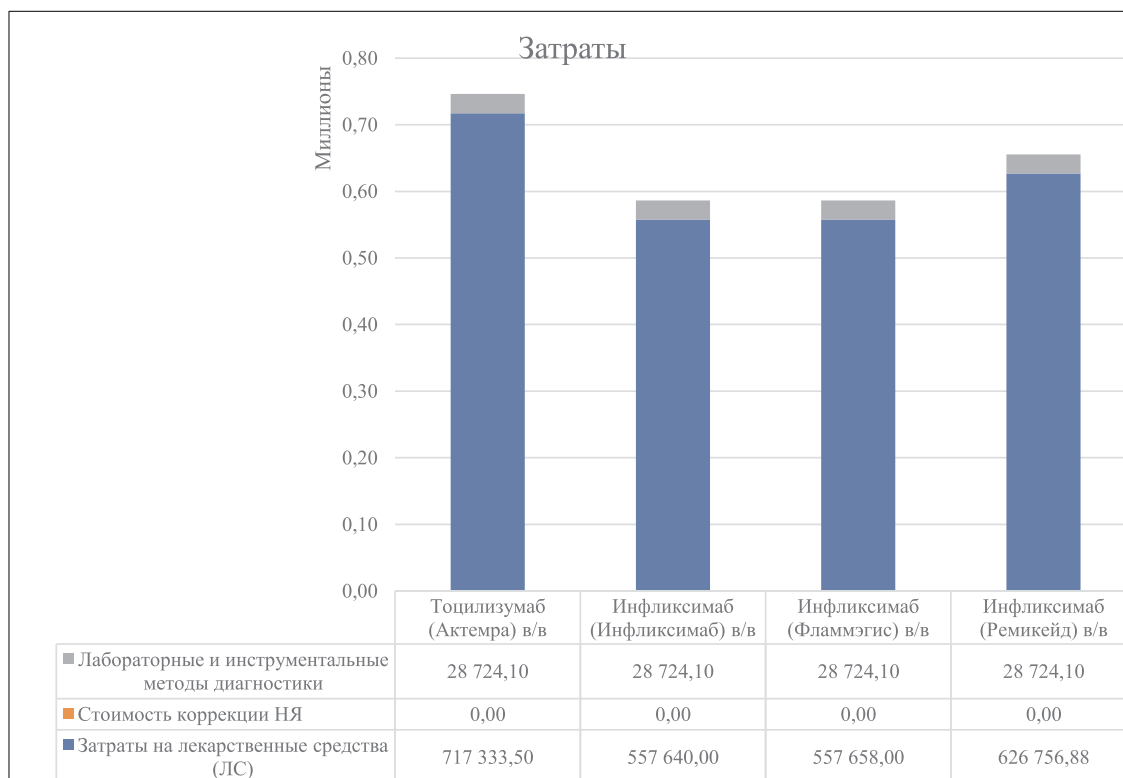


Рис. 1б. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения (в/в формы) в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

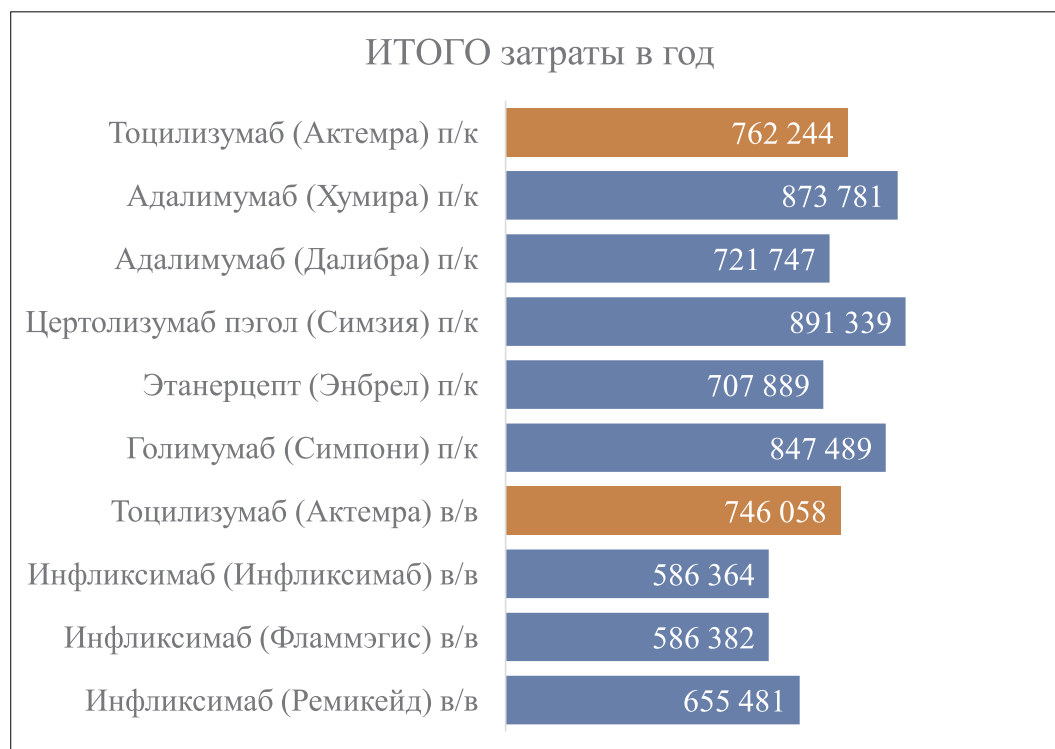


Рис. 2. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

были ниже затрат на цертолизумаб пэгол, адалимумаб (Хумира), голимумаб, на 16,3; 14,6; 12 % соответственно.

В структуре затрат в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах рассматриваемых ЛП были схожи. Доли затрат на лекарственные средства составляли от 84 % в группе адалимумаба (Далибра) до 96 % в группах тоцилизумаба.

Результаты расчёта показателя анализа минимизации затрат, рассчитанного на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяце представлены в табл. 5.

Показатель разницы затрат в пользу тоцилизумаба (в/в) на одного пациента в сравнении со стратегией цертолизумаб пэгол, адалимумаб (Хумира), голимумаб, составил 145 281,39; 127 723,68; 101 431,47 руб.

Разница суммарных затрат при применении тоцилизумаба (в/в) и адалимумаба (Далибра) и этанерцепта оказалась несущественной, т. к. не превышала 10 %, что свидетельствует об отсутствии выраженных различий прямых затрат на эти препараты.

Показатели разницы затрат на одного пациента с РА для тоцилизумаба (подкожная форма введения) в сравнении со стратегией адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба составили 111 536; 129 094; 85 244 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба и на 12,8; 14,5; 10,0 % соответственно. При сравнении групп тоцилизумаба с адалимумабом (Далибра), этанер-

цептом, инфликсимабом (Ремикейд) показатель разницы затрат составил 40 497; 54 355; 106 763 руб. в пользу препаратов сравнения. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дороже адалимумаба (Далибра), этанерцепта, инфликсимаба (Ремикейд) на 5,6; 7,7; 16,3 % соответственно.

Результаты вероятностного анализа чувствительности, выполненного путём многократного изменения значения стоимости ЛП, подтверждает выводы основного сценария.

Модель сЮА

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев. На рис. 3, 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 4-5, при горизонте моделирования 12 месяцев наибольшие ПЗ были при применении стратегии канакинумаба — 7 002 694 руб. Наименьшие затраты среди рассматриваемых стратегий были в случае применения тоцилизумаба — 467 460 руб., что ниже затрат в группе канакинумаба более чем в 14 раз.

В структуре затрат в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах рассматриваемых ЛП несколько отличались. Доли затрат на лекарственные средства составляли от 78 % в группе тоцилизумаба до 80 % в группе адалимумаба, а также 99 % в случае применения канакинумаба. Результаты расчёта показателя минимизации затрат представлены в табл. 6.

Показатель разницы затрат на одного пациента для

Таблица 5

Показатели анализа минимизации затрат,
рассчитанные на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяцев

Терапия сравнения	Разница затрат между тоцилизумабом п/к и альтернативной терапией	Тоцилизумаб п/к в сравнении с альтернативной терапией, %	Разница затрат между тоцилизумабом в/в и альтернативной терапией	Тоцилизумаб в/в в сравнении с альтернативной терапией, %
Тоцилизумаб (Актемра) п/к	-	-	16 186,82	Дешевле на 2,12
Адалимумаб (Хумира) п/к	111 536,86	Дешевле на 12,76	127 723,68	Дешевле на 14,62
Адалимумаб (Далибра) п/к	-40 497,23	Дороже на 5,61	-24 310,41	Дороже на 3,37
Цертолизумаб пэгол (Симзия) п/к	129 094,57	Дешевле на 14,48	145 281,39	Дешевле на 16,3
Этанерцепт (Энбрел) п/к	-54355,23	Дороже на 7,68	-38 168,41	Дороже на 5,39
Голimumаб (Симпони) п/к	85 244,65	Дешевле на 10,06	101 431,47	Дешевле на 11,97
Тоцилизумаб (Актемра) в/в	-16 186,82	Дороже на 2,17	-	-
Инфликсимаб (Инфликсимаб) в/в	-175 880,32	Дороже на 30	-159 693,50	Дороже на 27,23
Инфликсимаб (Фламмегис) в/в	-175 862,32	Дороже на 29,99	-159 675,50	Дороже на 27,23
Инфликсимаб (Ремикейд) в/в	-106 763,44	Дороже на 16,29	-90 576,62	Дороже на 13,82

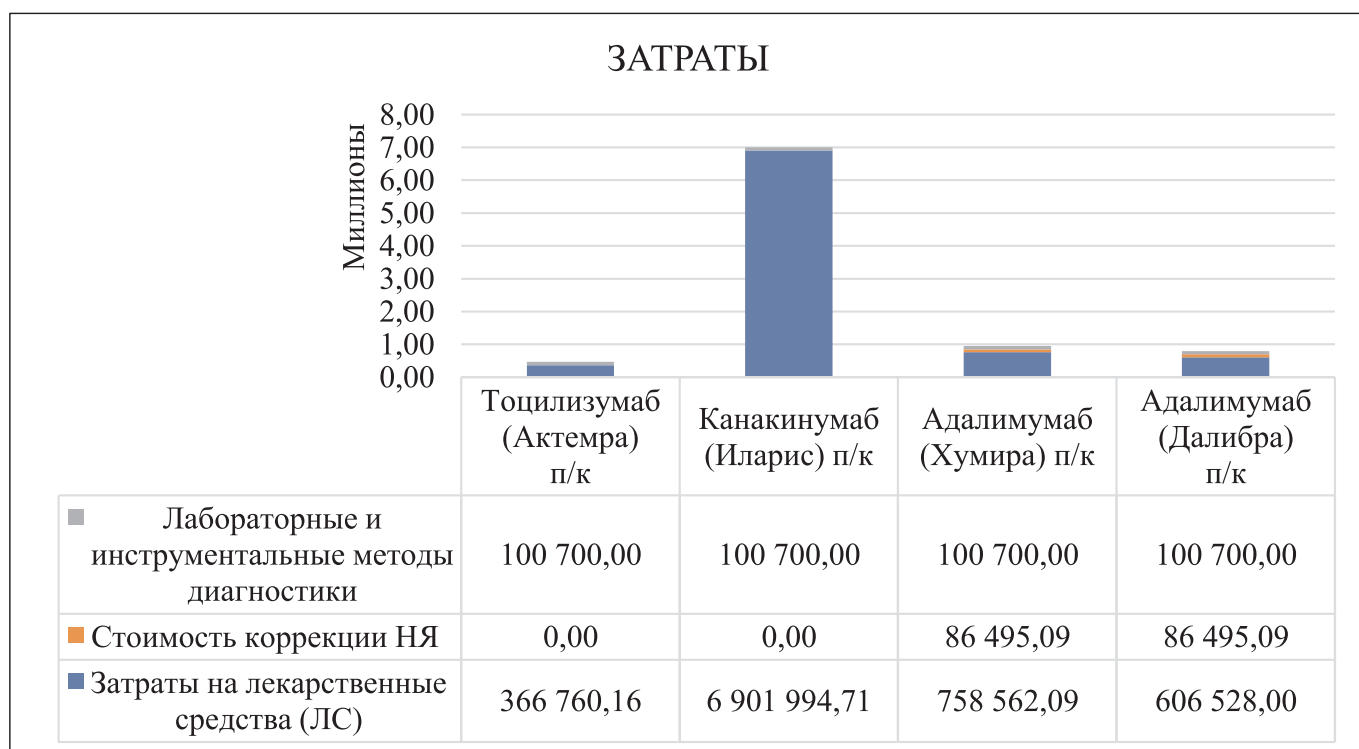


Рис. 3. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

тоцилизумаба в сравнении со стратегией канакинумаба и адалимумаба составил 6 535 234 и 478 297 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Таким образом, использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле канакинумаба и адалимумаба (Хумира), адалимумаб (Далибра) на 93,3; 50,5 и 41,1 % соответственно, что подтверждает экономическую целесообразность применения стратегии тоцилизумаба по сравнению с препаратами сравнения у па-

циентов с юношеским артритом с системным началом.

В результате проведённого вероятностного анализа чувствительности получено, что при многократном изменении стоимости ЛП стратегия применения лекарственного препарата тоцилизумаб оставалась менее затратной по сравнению со стратегиями сравнения. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

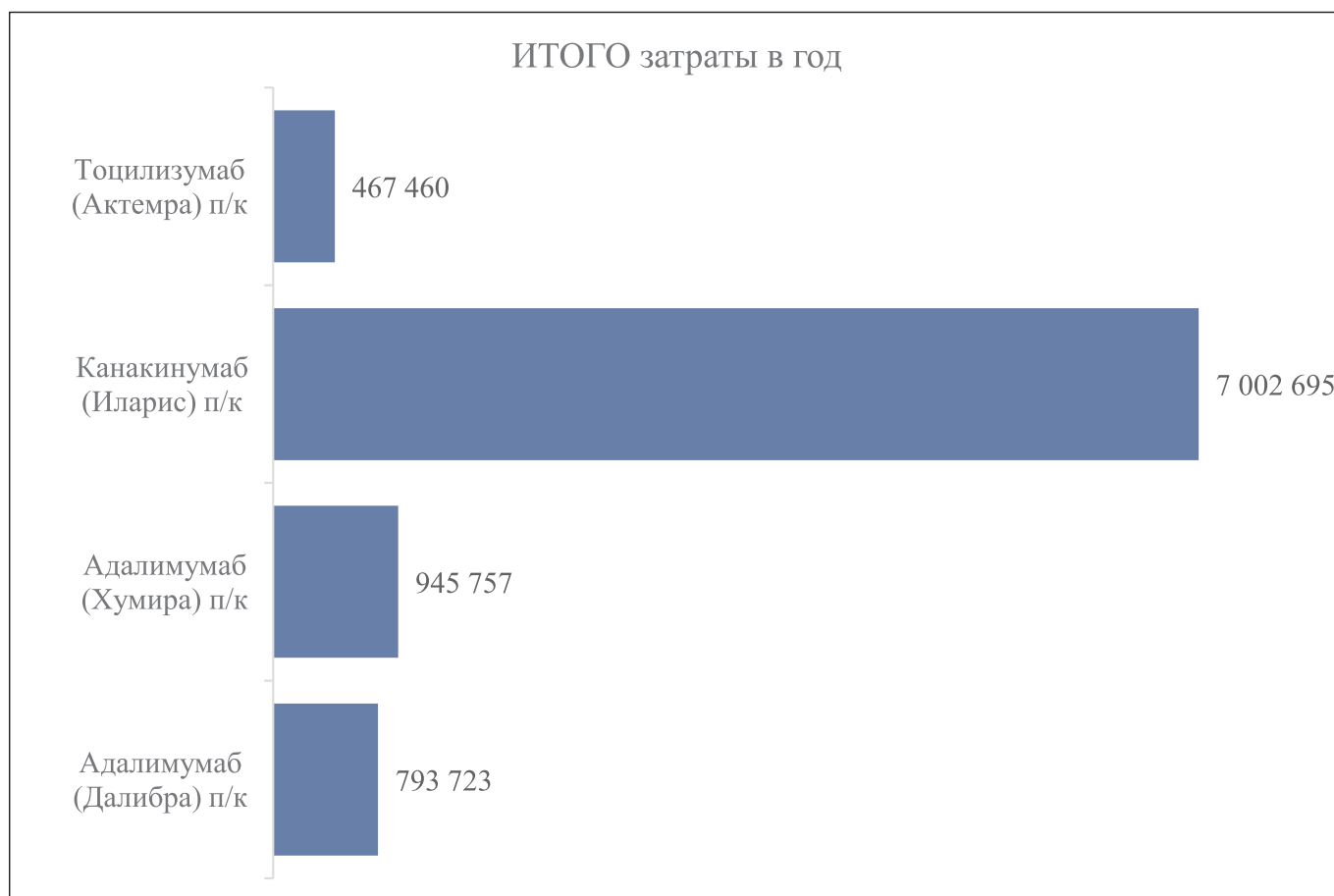


Рис. 4. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

Таблица 6

Показатели анализа минимизации затрат,
рассчитанные на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяцев

Терапия сравнения	Разница затрат между тоцилизумабом п/к и альтернативной терапией	Тоцилизумаб п/к в сравнении с альтернативной терапией, %
Канакинумаб (Иларис) п/к	6 535 234,55	Дешевле на 93,32
Адалимумаб (Хумира) п/к	478 297,02	Дешевле на 50,57
Адалимумаб (Далибра) п/к	326 262,93	Дешевле на 41,11

Обсуждение

Клинико-экономический анализ тоцилизумаба и других ГИБП для лечения ревматических заболеваний в РФ проводится не впервые [16, 17].

Рудакова А.В. в своем исследовании продемонстрировала большую клинико-экономическую целесообразность адалимумаба в сравнении с тоцилизумабом, что противоречит результатам, полученным нами [16]. Причиной таких разночтений прежде всего, на наш взгляд, является использование различных методов фармакоэкономического анализа, а также существенные изменения цен на лекарственные средства за период с 2012 по 2020 гг. При оценке структуры прямых медицинских затрат в нашем исследовании и в исследовании |

Рудаковой А.В. отмечается, что наибольшую долю прямых медицинских затрат составляют затраты на лекарственные средства.

Горячев Д.В. и соавт. выполнили фармакоэкономическое исследование тоцилизумаба в сравнении ингибиторами ФНО-α методом имитационного моделирования и пришли к выводу, что существенной разницы с точки зрения затратной эффективности использования тоцилизумаба и препаратов из группы ингибиторов ФНО-α не обнаружено. В нашем исследовании суммарные прямые затраты на терапию адалимумабом, цертолизумабом пэгол и голимумабом превосходили таковые для тоцилизумаба на 15, 17 и 11 % соответственно, преимущественно за счёт затрат на купирование нежелательных явлений (реактивация туберкулёзной инфекции) [17].

Выводы

1. ГИБП демонстрируют сопоставимую эффективность при терапии ревматоидного артрита и ювенильного артрита с системным началом.
2. Использование тоцилизумаба для подкожного введения является экономически более целесообразным по сравнению с адалимумабом (Хумира), цертолизумабом пэгол, голимумабом на 13; 14,5; 10,0 % соответственно.
3. Использование тоцилизумаба для внутривенного введения является экономически более целесообразным по сравнению с адалимумабом (Хумира), цертолизумабом пэгол, голимумабом на 15, 16, 12 % соответственно.
4. При терапии ювенильного артрита с системным началом тоцилизумаб является экономически обоснованной стратегией, т. к. характеризует меньшими суммарными затратами в сравнении с

канакинумабом, адалимумабом (Хумира) и адалимумабом (Далибра) на 93,3; 50,6 и 41,1 % соответственно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: существует конфликт интересов. Клинико-экономическая оценка выполнена при поддержке компании Рош.

Участие авторов. Колбин А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Курылев А.А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Мишинова С.А. — разработка модели, написание текста; Балыкина Ю.Е. — построение модели, проведение математических расчётов, анализов чувствительности; Проскурин М.А. — проведение математических расчётов, анализов чувствительности, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

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

Мишинова Софья Андреевна

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

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

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

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

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN code: 4470-7845

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

Mishinova Sofya

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Russia, Saint-Petersburg

Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

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

Литература / References

1. Клинические рекомендации Ревматоидный артрит, Ассоциация ревматологов России 2018 г. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendacii Revmatoidnyj artrit, Associaciya revmatologov Rossii 2018 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173> Ссылка активна на 25.03.2020
2. Клинические рекомендации Юношеский артрит с системным началом, Союз педиатров России 2017 г. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendacii Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom, Soyuz pediatrov Rossii 2017 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf Ссылка активна на 25.03.2020
3. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> Ссылка активна на 25.03.2020
4. Фарминдекс.РФ — Российский фармацевтический портал. [Электронный ресурс]. [Pharmindex.ru — Rossijskij farmacevticheskij portal. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pharmindex.ru> Ссылка активна на 25.10.2019 г.
5. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(1):25. DOI: 10.1007/s10067-016-3435-2
6. Synnott PG, Liu S, Agboola FO, Ollendorf D. Comparative efficacy of targeted immune modulators as mono-therapy and in combination with conventional DMARDs in rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 20:5: A140-A141. Elsevier Ltd. (May 2017).
7. Tarp S, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):669-679. DOI: 10.1093/rheumatology/kev382
8. Otten MH, et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1806-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201991
9. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии. Колбин А.С. и др. — СПб.: ЦОП «Профессия»; 2019. — 80 с. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozicii klinicheskoy farmakologii. Kolbin AS, et al. Saint-Petersburg: COP «Professiya»; 2019. (In Russ).]
10. Kim SC, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):222-228. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.002
11. Pawar A, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):456-464. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214367
12. Cantini F, et al. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 May;18(5):415-425. DOI: 10.1080/14740338.2019.1612872
13. Cantini F, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2014 May;91:47-55. DOI: 10.3899/jrheum.140102
14. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 мая 2017 года N 74-р «Об утверждении базовых нормативов затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по противотуберкулезной медицинской помощи государственными автономными и бюджетными учреждениями здравоохранения Санкт-Петербурга на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Order of the Committee on healthcare of Saint Petersburg of may 30, 2017 N 74-p «On approval of basic standards the cost of providing public services (works) for TB medical care and Autonomous state budget health care institutions of St. Petersburg in 2018 and the planning period of 2019 and 2020». (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456071170> Ссылка активна на 25.03.2020
15. Калининская А.А., Горохова Т.А. Дневной стационар как механизм повышения эффективности использования коечного фонда во фтизиатрии // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 01.10.2011 г. [Электронный ресурс]. [Kalinskaya AA, Gorokhova TA. Day hospital as a tool to enhanced efficacy of loading bed facility in phthisiology. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»*. [Internet]. (In Russ).] [Internet]. 01.10.2011. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/320/30/> Ссылка активна на 25.10.2019 г.
16. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012. — Т.8. — №2. — С.30-33. [Rudakova AV. Pharmacoeconomic aspects of biologic treatments for rheumatoid arthritis. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2012;8(2):30-33. (In Russ).]
17. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита. Имитационное моделирование // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С.87-102. [Goryachev DV, Erdes ShF, Nasonov EL. Pharmacoeconomic analysis of the use of tocilizumab in therapy for rheumatoid arthritis: Imitation simulation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;(2):87-102. (In Russ).]

#Моя Жизнь с Актемрой

Терапия ревматоидного артрита:
10 лет клинической практики в России^{1,2}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ВВ от 26.12.2018. Регистрационное удостоверение ЛСР-003012/09 от 16.01.2009 г.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ПК от 17.10.2018. Регистрационное удостоверение ЛП-0031586 от 08.09.2015 г.

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛП003186. **Лекарственная форма.** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артериит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, повышение АД, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 28°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочно-кишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

АКТЕМРА®
тоцилизумаб

Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации

Колбин А. С.^{1,2}, Белоусов Д. Ю.³, Гомон Ю. М.^{1,4}, Балыкина Ю. Е.², Иванов И. Г.^{2,4}

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

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва

⁴ — СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Россия, Санкт-Петербург

Аннотация. Цель исследования. Оценка социально-экономического бремени COVID-19 в Российской Федерации (РФ). Материалы и методы. Идентификация и оценка прямых медицинских, прямых немедицинских затрат, а также косвенных расходов в связи с развитием эпидемии коронавирусной инфекции. При расчёте социально-экономического бремени был выбран вариант расчётов с учётом распространённости заболевания. Источниками данных об эпидемиологии заболевания являлись данные Минздрава и данные Правительства РФ. Результаты. Социально-экономическое бремя COVID-19 в РФ составит 4,6 трлн руб. (\$71,1 млрд) или 4 % от ВВП. В структуре затрат более половины расходов составляют прямые немедицинские затраты (58,62 %), косвенные расходы в связи с потерями ВВП составляют 40,65 %, прямые медицинские расходы составляют лишь менее 1 % (0,74 %). Результаты анализа чувствительности продемонстрировали, что продление сроков самоизоляции с 1 мес. до 1,5 и 2 мес., приведёт к росту доли косвенных расходов с 40,65 % (1 мес.) до 56,08 (1,5 мес.) и 67,76 % (2 мес.) от всех расходов в связи с эпидемией COVID-19. При этом социально-экономическое бремя COVID-19 составит 6,2 и 8,5 трлн рублей соответственно. Выводы. Эпидемия новой коронавирусной инфекции приведёт к колоссальным экономическим потерям в российском обществе.

Ключевые слова: социально-экономическое бремя заболевания; COVID-19; экономическое моделирование; коронавирус; Российская Федерация

Для цитирования:

Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Иванов И.Г. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. — 2020. — №1. — С.35-44. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44

Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation

Kolbin AS^{1,2}, Belousov DY³, Gomon YuM^{1,4}, Balykina YuE², Ivanov IG^{2,4}

¹ — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, St. Petersburg

² — St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

³ — Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Russia, Moscow

⁴ — Hospital of the Holy Great Martyr George, Russia, St. Petersburg

Abstract. Purpose. Assessment of the socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation (RF). Materials and methods. Identification and assessment of direct medical, direct non-medical costs, as well as indirect costs associated with the development of the coronavirus infection epidemic. When calculating the socio-economic burden, the prevalence-based calculation approach was chosen. The sources of data on the epidemiology of the disease were data from the Ministry of Health and data from the Government of the Russian Federation. Results. The socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation will amount to 4.6 trillion rubles (\$71.1 billion) or 4 % from GDP. In the cost structure, more than half of the costs are direct non-medical expenses (58.62 %), indirect expenses due to GDP losses are 40.65 %, direct medical expenses are only less than 1 % (0.74 %). The results of the sensitivity analysis showed that the extension of the self-isolation period from 1 month to 1.5 and 2 months will lead to an increase in the share of indirect expenses from 40.65 % (1 month) to 56.08 (1.5 months) and 67.76 % (2 months) for all expenses in connection with the COVID-19 epidemic. At the same time, the socio-economic burden of COVID-19 will amount to 6.2 and 8.5 trillion rubles, respectively. Conclusions. The epidemic of a novel coronavirus infection will lead to great economic losses in the Russian society.

Keywords: socio-economic burden of disease; COVID-19; economic modeling; coronavirus; Russian Federation

For citations:

Kolbin AS, Belousov DY, Gomon YuM, Balykina YuE, Ivanov IG. Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:35-44. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44

Актуальность

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй (Китай) впервые были описаны случаи пневмонии с неустановленным возбудителем. 7 января 2020 года в образце мазка из зева одного из пациентов был обнаружен коронавирус (CoV), названный новым коронавирусом 2019 года (2019-nCoV) [1]. Через месяц, 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов (*англ.* International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) классифицировала 2019-nCoV как тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный новым коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила эпидемию заболевания, вызванного SARS-CoV-2 (COVID-19). В настоящее время COVID-19 широко распространился по всему миру, затронув более семидесяти стран. Динамика распространения представлена на рис. 1. Во всём мире приняты беспрецедентные меры по контролю за распространением заболевания и поиску эффективных схем лечения COVID-19.

В Российской Федерации (РФ) к началу мая 2020 г. продолжается рост заболеваемости, режим повышенной готовности объявлен в 85 регионах. Введённый режим самоизоляции затронул все сферы жизни населения и связан в том числе с ростом безработицы и падением доходов населения. Наиболее пострадавшими признаны предприятия и организации, чья деятельность связана с туристическим и

гостиничным бизнесом, спортом и культурой, общественным питанием, транспортом, в которых, по оценкам Правительства РФ, задействовано порядка 5,3 млн человек [1, 3].

Сложившаяся ситуация требует значительных организационных и финансовых ресурсов, связанных как минимизацией потерь в экономике (прежде всего поддержки малого и среднего бизнеса, так и организации работы испытывающих повышенную нагрузку медицинских учреждений в части перепрофилирования коечного фонда, оснащения стационаров дополнительным оборудованием, расходными материалами.

Целью настоящего исследования является оценка социально-экономического бремени новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в РФ.

Методология оценки социально-экономического бремени коронавирусной инфекции в Российской Федерации

Методика оценки социально-экономического бремени заболевания предполагает два варианта её проведения:

- учёт первичной заболеваемости — затраты на когорту больных, заболевших в одном году, на весь период жизни;
- учёт распространённости — затраты на когорту больных на определённый момент времени (обычно на 1 год заболевания) [4].

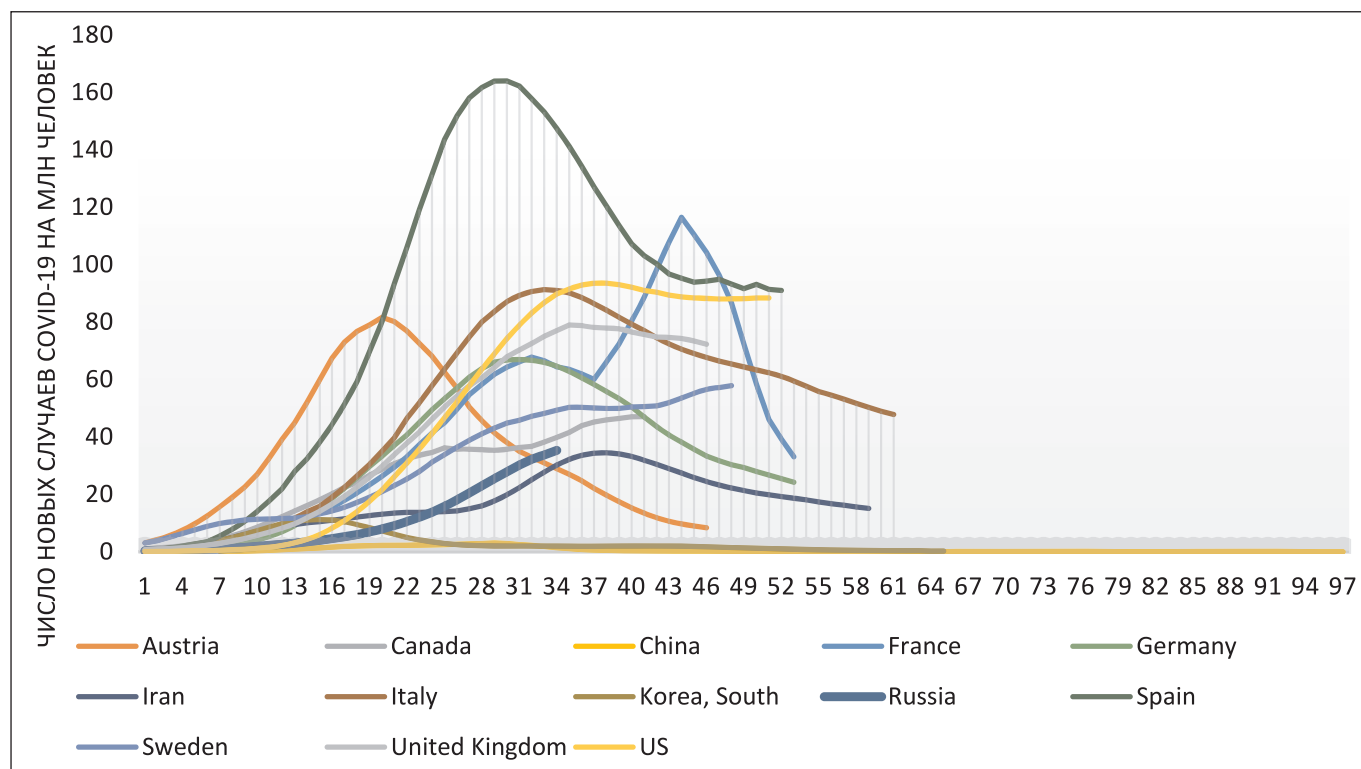


Рис. 1. Число новых случаев COVID-19 на миллион человек в мире (среднее скользящее за 7 дней) (точка отсчёта 500 случаев) [30]

При проведении настоящего исследования был выбран вариант расчёта с учётом распространённости COVID-19 в РФ.

Источниками данных об эпидемиологии заболевания являлись:

- данные Министерства здравоохранения РФ [5];
- данные Правительства РФ: официальная информация о коронавирусе в России [6].

При оценке количества заболевших на весь период эпидемии учтён прогноз Агаси Тавадяна (ООО «Центр экономических исследований»), согласно которому общее количество заражённых составит 350 тыс. человек [7].

В рамках проведения анализа бремени заболевания были идентифицированы прямые медицинские, прямые немедицинские и косвенные затраты.

Прямые медицинские затраты включали затраты на оплату законченного случая лечения заболевания (стационар, амбулаторно), а также стоимость применения дополнительных методов лечения (экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), острого диализа) и лабораторного обследования (тестирование на коронавирусную инфекцию) (табл. 1).

Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. от 27.03.2020 и от 02.04.2020) в виде скорой, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях, а также в амбулаторных условиях (на дому) [8].

В зависимости от степени тяжести состояния при подтверждении диагноза коронавирусной инфекции лечение осуществляют: медицинские работники амбулаторных медицинских организаций на дому (в случае отсутствия у пациента клинических проявлений заболеваний или лёгком течении заболевания);

в отделении для лечения инфекционных больных медицинской организации; в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) медицинской организации (при наличии показаний). Сведения о доле пациентов с разной степенью тяжести коронавирусной инфекцией рассчитаны исходя из сведений о загруженности ключевых медицинских организаций [9]. Принято в расчёт, что все пациенты с лёгкой формой заболевания наблюдаются амбулаторно.

При расчёте затрат на законченный случай заболевания учтены тарифы фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), установленные для г. Москвы, Московской области и г. Санкт-Петербурга, так как более $\frac{3}{4}$ случаев заболевания произошло именно в этих регионах.

Согласно данным *Wei-jie Guan с соавт.* (2019 г.), частота применения ЭКМО при лечении пациентов с COVID-19 в Китае составляла 0,5 % случаев госпитализаций, заместительная почечная терапия — 0,8 % [10]. При расчёте стоимости ЭКМО учитывали длительность её проведения в течение 10 дней. При расчёте стоимости заместительной почечной терапии (ЗПТ) учтена стоимость услуг (гемодиализ интермиттирующий продлённый) согласно Письму МЗ РФ № 11-9/10/2-7938 и ФФОМС 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования» [11]. Учтена 10-дневная стоимость процедуры «Гемодиализ интермиттирующий продлённый».

Прямые немедицинские затраты включали (табл. 2):

- Строительство инфекционных центров и закупку оборудования.
- Перепрофилирование стационаров в инфекционные.
- Повышение пособий по временной нетрудоспособности до уровня минимального размера оплаты труда (МРОТ) с 1 апреля и до конца 2020 г.
- Повышение пособий по безработице до уровня МРОТ.

Таблица 1

Стоимость законченного случая госпитализации пациента с коронавирусной инфекцией

Тариф	Стоимость, руб.	Доля пациентов, %	Расчётное количество, чел.	Источник данных
Лёгкая форма	60 000	70	245 000	[9, 16, 17]
Среднетяжёлая форма	140 000	27,3	95 550	
Тяжёлая форма	202 000	2,7	9 450	
Тестирование на COVID-19	1 200	-	1 517 992	[18]
ЭКМО	306 602,35 (первые сутки); 211 391,01 (2-10-е сутки) ИТОГО: 517 993	0,5	1 750	[10, 19]
Острый диализ	15 737*10 = 157 370	0,8	2 800	[10, 20]

Примечания: ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; COVID-19 — заболевание, вызванное 2019-nCoV.

- Расширение программы льготного кредитования малых и средних предприятий (МСП), а также предоставлением предприятиям, нуждающимся в заёмных средствах, государственных гарантий.
- Выплаты по временной утрате трудоспособности и другие затраты.

При расчёте затрат в связи с выплатами по временной нетрудоспособности принято в расчёт, что длительность амбулаторного лечения/госпитализации у пациентов с лёгкой/среднетяжёлой формой составит 14 дней, при тяжёлой форме — 21 день.

При расчёте учитывали положения Федерального закона от 29.12.2006 №255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» (статьи 13-15 данного нормативного акта). Учитывали данные о доле среди заболевших лиц экономически активного возраста (80 % — лица в возрасте 18-65 лет), средний размер начисленной заработной платы в целом по экономике [12]. Учтено, что среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике РФ в 2019 г. составила 47 468 рублей (или 1 582 руб./сут.).

Косвенные затраты включали (табл. 3):

- снижение страховых взносов для малого и среднего бизнеса с 30 до 15 %;
- потери валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с введением режима самоизоляции на 30-дневный период.

Необходимо отметить, что учитывая отсутствие сведений о возрастном составе умерших (в том числе доле лиц трудоспособного возраста) от коронавирусной инфекции в РФ, невозможности экстраполяции данных других стран в силу значительных различий в структуре заболеваемости и смертности между Китаем, США и Италией, а также необходимости дополнительного анализа данных о причинах смерти лиц с коронавирусной инфекцией, учёт потерь ВВП в связи со смертью лиц трудоспособного возраста в настоящее время затруднителен [14].

При оценке потерь ВВП в связи с введением режима самоизоляции учтён сценарий, при котором длительность самоизоляции составит 30, 45 и 60 дней, при этом учтены прогнозы Институт исследований и экспертизы Внешэкономбанка РФ [15].

Таблица 2

Прямые не медицинские затраты в связи с коронавирусной инфекцией (COVID-2019)

Предпринятые меры	Инвестиции, млрд руб.	Источник данных
Повышение пособий по временной нетрудоспособности до уровня МРОТ с 1 апреля и до конца 2020 г.	6	21
Строительство инфекционных центров и закупка оборудования	50	
Повышение пособий по безработице до уровня МРОТ	30	
Расширение программы льготного кредитования МСП, а также предоставлением предприятиям, нуждающимся в заёмных средствах, государственных гарантий	500	
Перепрофилирование стационаров в инфекционные, Москва	5	21
Выплаты по временной утрате трудоспособности	6,28	Собственные расчёты
Закупка аппаратов ИВЛ и ЭКМО	7,5	
Закупка 1200 автомобилей скорой помощи	5,2	
Стимулирующие выплаты медицинским работникам	41,8	
Оснащение и модернизация коечного фонда в рамках борьбы с COVID-19	32,4	
Ассигнования из резервного фонда Федеральным органам исполнительной власти на модернизацию и оснащение стационаров, профилактику заболевания, стимулирующие выплаты медицинским работникам	9,5	
Увеличение бюджета госпрограммы «Развитие здравоохранения»	1,8 трлн	
Возмещение туроператорам затрат, связанных с невозвратными тарифами и расходы на вывоз российских туристов	3,5	
Возмещение недополученных доходов аэропортам на запрет осуществления международных перевозок	2,1	
Возмещение недополученных доходов авиакомпаниям за февраль, март и апрель 2020 г.	16,9	
Финансирование производства масок ФГУП «Московский эндокринный завод»	2	
Дотации регионам	200	

Примечания: МРОТ — минимального размера оплаты труда; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; COVID-19 — заболевание, вызванное 2019-nCoV; МСП — малые и средние предприятия.

Таблица 3

Косвенные затраты

Затраты	Размер	Источники данных
Снижение страховых взносов для малого и среднего бизнеса с 30 до 15 %	285 млрд руб.	[21]
Потери ВВП в связи с введением режима самоизоляции на 30-дневный период	1,6 трлн (2,1 % ВВП)	[24]

Примечание: ВВП — валовый внутренний продукт.

Таблица 5

Демографическая характеристика пациентов

Показатели	Значение, %	Источник данных
Заболеваемость		
18-45 лет	45	[29]
46-65 лет	36	
Старше 65 лет	15,5	
Младше 18 лет	3,5	
Женщины/Мужчины	50,4/49,6	

Результаты

Результаты оценки социально-экономического бремени COVID-19 в РФ представлены на рис. 2-4.

Как видно из представленных на рис. 2-4 данных, социально-экономическое бремя COVID-19 в РФ составит 4,6 трлн руб. (\$71,1 млрд) или 4 % ВВП [34]. В структуре затрат более половины расходов составляют прямые немедицинские затраты (58,62 %), косвенные расходы в связи с потерями ВВП составляют 40,65 %, прямые медицинские расходы составляют лишь менее 1 % (0,74 %). В структуре прямых медицинских расходов основные затраты были обусловлены затратами на оплату законченного случая заболевания. В структуре прямых немедицинских расходов наибольшие затраты были связаны с инвестициями в госпрограмму «Развитие здравоохранения», а также расширение льготного кредитования предприятий малого и среднего бизнеса.

Результаты анализа чувствительности результатов с учётом потерь в зависимости от длительности периода самоизоляции представлены на рис. 5.

Как видно из представленных на рис. 5 данных, продление сроков самоизоляции с 1 месяца до 1,5 и 2 месяца приведёт к росту доли косвенных расходов с 40,65 % (1 мес.) до 56,08 % (1,5 мес.) и 67,76 % (2 мес.) всех расходов в связи с эпидемией COVID-19. При этом социально-экономическое бремя COVID-19 составит 6,2 и 8,5 трлн рублей соответственно. Учитывая тот факт, что на момент написания статьи период самоизоляции был продлён до 1,5 мес., применим второй сценарий развития событий, при котором начинают доминировать косвенные расходы.

Медицинские	Затраты на диагностику заболевания - лабораторные...	3 767 109 600
	Затраты на оплату законченного случая лечения заболевания	29 985 900 000
	Стоимость применения дополнительных методов лечения	404 137 314
Немедицинские	Строительство инфекционных центров и закупка...	50 000 000 000
	Перепрофилирование стационаров в инфекционные	5 000 000 000
	Повышение пособий по временной нетрудоспособности	6 000 000 000
	Повышение пособий по безработице до уровня МРОТ	30 000 000 000
	Расширение программы льготного кредитования МСП	500 000 000 000
	Выплаты по временной утрате трудоспособности	6 285 159 440
	Закупка аппаратов ИВЛ и ЭКМО	7 500 000 000
	Закупка 1200 автомобилей скорой помощи	5 200 000 000
	Стимулирующие выплаты медицинским работникам	41 800 000 000
	Оснащение и модернизация коечного фонда	32 400 000 000
	Ассигнования из резервного фонда	9 500 000 000
	Увеличение бюджета госпрограммы «Развитие...	1 800 000 000 000
	Софинансирование на сумму МРОТ заработных плат	18 200 000
	Возмещение туроператорам затрат	3 500 000 000
	Возмещение недополученных доходов аэропортам	2 100 000 000
	Возмещение недополученных доходов авиакомпаниям	16 900 000 000
	Финансирование производства масок	2 000 000 000
	Дотации регионам	200 000 000 000
Прямые	Снижение страховых взносов для малого и среднего...	285 000 000 000
	Потери ВВП в связи с введением режима самоизоляции на...	1 600 000 000 000

Рис. 2. Величина отдельных видов затрат в структуре социально-экономического бремени COVID-19 в РФ

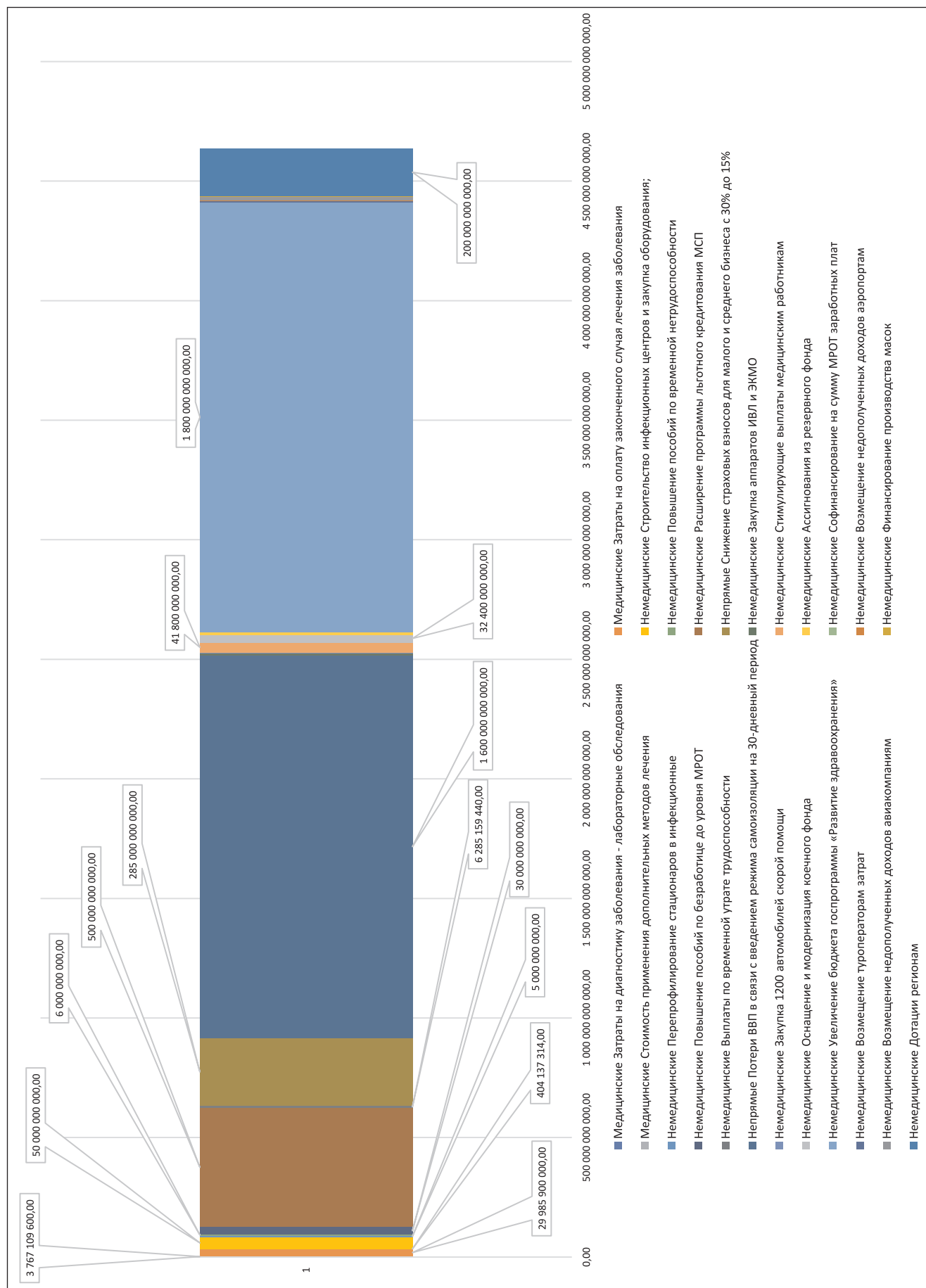


Рис. 3. Структура социально-экономического бремени COVID-19 в РФ

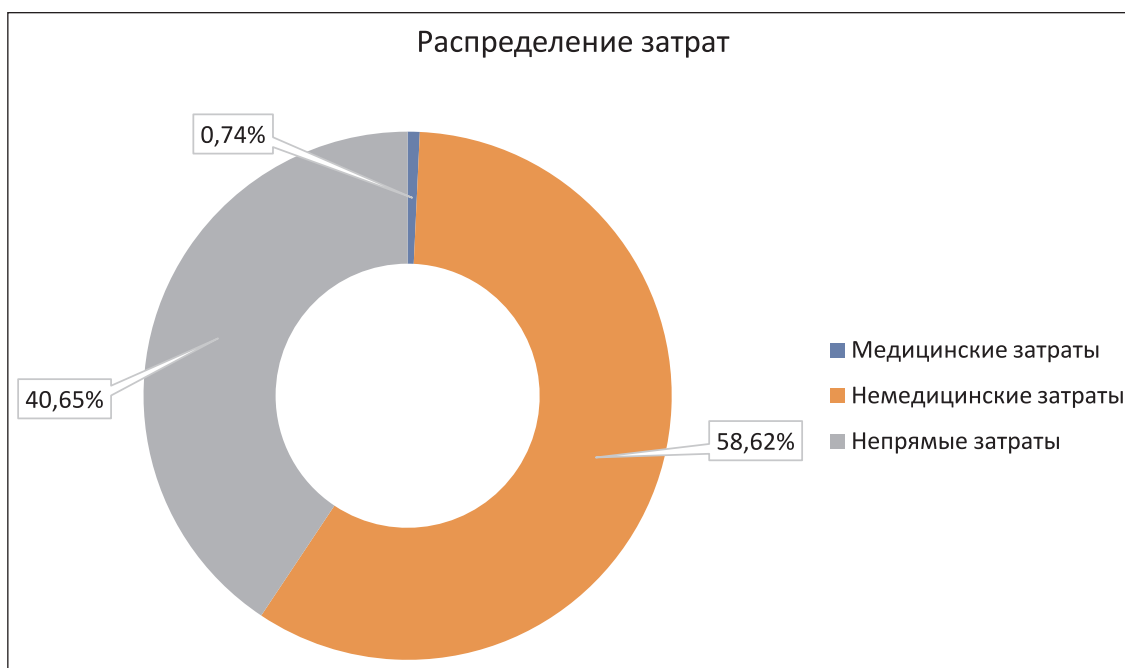


Рис. 4. Доля различных видов затрат в общей структуре социально-экономического бремени COVID-19 в РФ

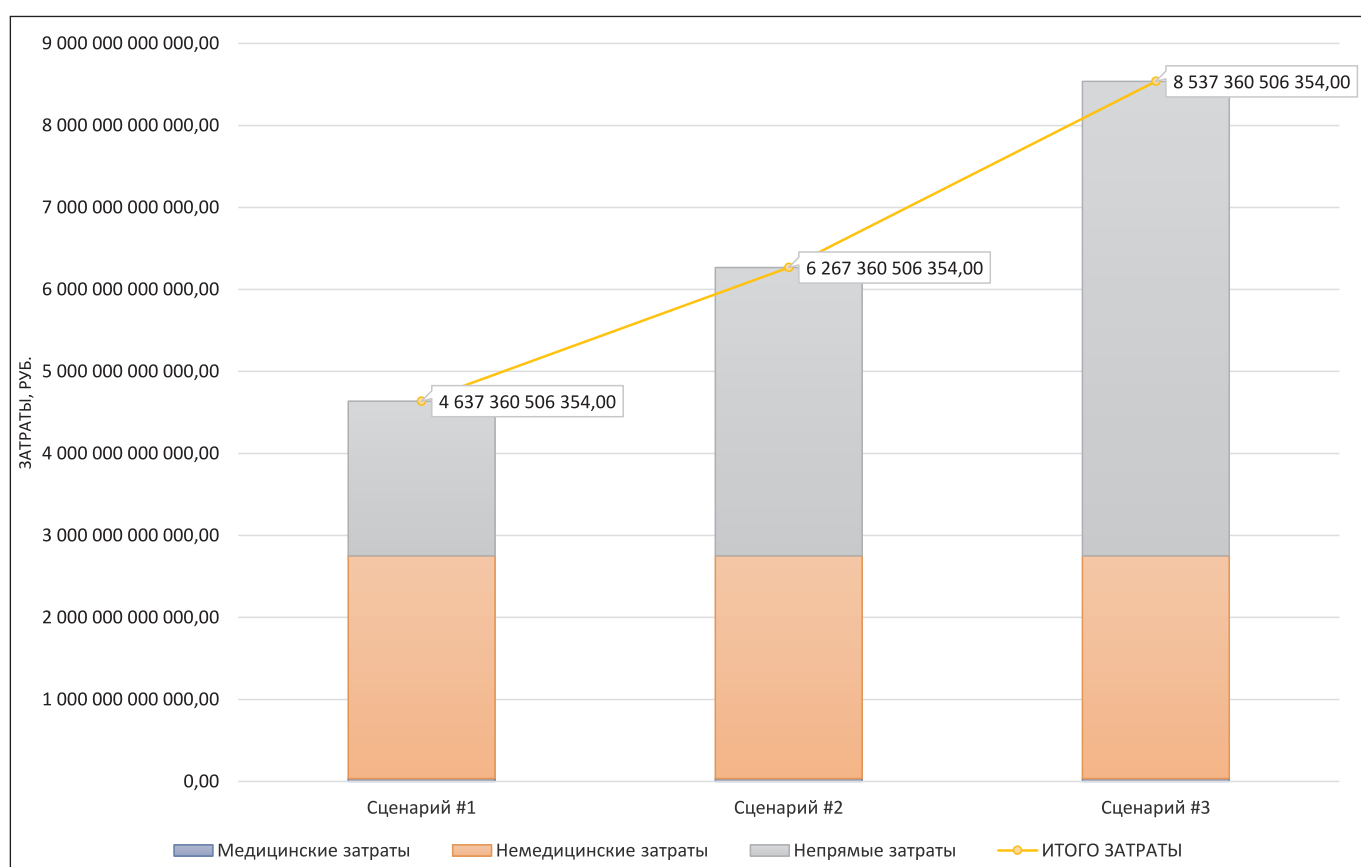


Рис. 5. Анализ чувствительности результатов оценки социально-экономического бремени COVID-19 в РФ (изменяемый показатель — длительность периода самоизоляции)

Обсуждение

Первый коронавирус был описан в журнале «The BMJ» в 1965 году *David Tyrrell*, после изучения промывного отделяемого из носа у добровольцев при простуде. Был выделен образец B814, который описан как штамм вируса, не связанным с любым другим известным ранее вирусом дыхательных путей человека [25]. Позднее *Almeida J. и соавт.* назвали данный вирус коронавирусом — «более или менее округлые в профиль, с характерной полосой, напоминают солнечную корону, характерную для вируса гепатита мыши» [26]. Корonavирусы стали причиной вспышек фатальных пневмонии у человека с началом XXI века. Так, в 2003 году тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV), распространился на пять континентов с атрибутивной летальностью до 10 % [27]. В 2012 году на Аравийском полуострове вспыхнул респираторный синдром, также вызванный коронавирусом (MERS-CoV), с летальностью до 35 % [28]. И SARS-CoV, и MERS-CoV являются зоонозными вирусами, а их хозяева — летучая мышь/циветта и однокорбый верблюд соответственно [1]. Таким образом, коронавирусы считаются разновидностью вирусов, вспышка которых представляет огромную угрозу для людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 12 января 2020 года назвала новую вспышку коронавируса, обнаруженный в конце 2019 года в Китае, болезнью COVID-19. К общим симптомам у человека, инфицированного коронавирусом, относят респираторные симптомы, лихорадку, кашель и одышку. В более тяжёлых случаях инфекция может вызвать пневмонию, тяжёлый острый респираторный дистресс-синдром, почечную недостаточность, инсульт, смерть. В настоящее время не существует вакцин и этиотропных лекарственных препаратов для управления COVID-19.

В рамках текущей пандемии COVID-19 на начало мая 2020 г. во всём мире имеет место более чем 3,4 миллиона подтверждённых случаев заболевания и более чем 244 000 смертей [30]. С её развитием связаны опасения по поводу надвигающегося экономического кризиса и рецессии. Социальная дистанцированность, самоизоляция привели к сокращению рабочих мест во всех секторах экономики. Потребность в промышленных товарах уменьшилась. Напротив, в продовольственном секторе наблюдается большой спрос из-за панического накопления запасов продовольственных товаров. Настоящее исследование явилось попыткой суммировать социально-экономические последствия COVID-19 для РФ.

Проведённые расчёты показали значимость социально-экономических последствий COVID-19 для всех сфер жизни. Безусловной сложностью расчётов бремени является не только идентификация и оценка всех затрат в связи с заболеванием, но и определение истинного количества заболевших. Показатель заболеваемости зависит от многих факторов, в том

числе доступности медицинской помощи, охвата населения тестированием, чувствительности и специфичностью применяемых тестов и т. д.

Важно понимать, что определение места COVID-19 среди причин смерти пациентов в период эпидемии варьирует между странами и влияет на данные официальной статистики по смертности от новой коронавирусной инфекции.

Более того, нельзя не учитывать влияние эпидемической ситуации в странах на доступность медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями [31, 32]. При этом упущенные возможности первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых, сахарного диабета, онкологических заболеваний, вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний), по прогнозам, увеличат в будущем нагрузку на систему здравоохранения [32].

Исследование социально-экономического бремени заболевания для Канады (*Tremblay G*, 2020 г.) продемонстрировало схожие с полученными нами результаты: в зависимости от распространённости заболевания в популяции (5-70 %) стоимость заболевания может составлять от \$5,39-19,56 млрд до \$77,8-1058,21 млрд [33]. При этом исследователем подчёркивается, что ассоциированные расходы зависят не только от размеров популяции пациентов, но и режима работы системы здравоохранения в целом (достаточное количество/дефицит коечного фонда).

Ограничения исследования

1. При расчёте популяции пациентов учтены данные математического моделирования, в рамках проведения которого невозможно учесть все факторы, влияющих на темпы роста заболеваемости: так на статистические показатели оказывает влияние и охват населения тестированием, и чувствительность и специфичность применяемых тест-систем, а также другие факторы.
2. Ввиду отсутствия данных официальной статистики о возрастном составе умерших от COVID-19, ассоциированные потери ВВП не учитывались.
3. Приняты в расчёт все затраты, сведения о которых имелись в открытых источниках на 01.05.2020 г.
4. Учтено количество проведенных тестов на COVID-19 по состоянию на 15.04.2020 г.

Выводы и рекомендации

Анализ социально-экономического бремени COVID-19 продемонстрировал значимые социальные и экономические последствия заболевания для системы здравоохранения, Государства и Общества в целом, что подчёркивает не только клиническую, но и экономическую важность инвестиций в разработку стратегий лечения и профилактики заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

Ведущий специалист ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва

Гомон Юлия Михайловна

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Иванов Игорь Григорьевич

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург; заместитель главного врача, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Россия, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Belousov Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

Leading specialist in pharmacoeconomics LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow

Gomon Yulia

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Ivanov Igor

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

Литература / References

1. Wu C, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; Feb 27. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. [Epub ahead of print]
2. Постановление Правительства от 03.04.2020 №434 «Перечень отраслей российской экономики, в наибольшей степени пострадавших в условиях ухудшения ситуации в результате распространения новой коронавирусной инфекции». [Government resolution No. 434 of 03.04.2020 «Perechen' otraslej rossijskoj ekonomiki, v naibol'shej stepeni posttradavshih v usloviyah uhudsheniya situacii v rezul'tate rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349344/ Ссылка активна на 05.05.2020.
3. План преодоления экономических последствий новой коронавирусной инфекции. Правительство РФ. 20.04.2020. [Plan preodoleniya ekonomicheskikh posledstvij novoj koronavirusnoj infekcii. Government of the Russian Federation. 20.04.2020. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/static/main/GOV-COVID-HELP.html> c
4. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни — проблемы и пути решения // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т.8. — №3. — С.6-12. [Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Analysis of the cost of the disease — problems and solutions. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):6-12. (In Russ).]
5. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы — Минздрав России. [Koronavirus — symptomy, priznaki,

obshchaya informaciya, otvety na voprosy — Minzdrav Rossii. (In Russ).] Доступно по: <https://covid19.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 05.05.2020.

6. СТОПКОРОНАВИРУС.РФ. Официальная информация о коронавирусе в России. [STOPKORONAVIRUS.RF. Oficial'naya informaciya o koronavirusu v Rossii. (In Russ).] Доступно по: <https://stopkoronavirus.rf/> Ссылка активна на 05.05.2020.

7. «Ученый спрогнозировал пики эпидемии COVID-19 по федеральным округам». РИА Новости. 01.05.2020. [(In Russ).] Доступно по: <https://ria.ru/20200501/1570848463.html> Ссылка активна на 05.05.2020.

8. Приказ Министерства здравоохранения России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. от 27.03.2020 и от 02.04.2020). [Order of the Ministry of health of Russia from 19.03.2020 № 198n «O vremennom poryadke organizacii raboty medicinskih organizacij v celyah realizacii mer po profilaktike i snizheniyu riskov rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19» (v red. ot 27.03.2020 i ot 02.04.2020). (In Russ).] Доступно по: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/Prikaz_Minzdrava_Rossii_ot_19.03.2020_N_198n_red_ot_27.03.2020g.__ver1.pdf Ссылка активна на 05.05.2020.

9. Отчет «Эпидемиологическая ситуация в РФ по распространению коронавируса COVID-2019 (SARS-COV-2)», Aston Health. [Report. «Epidemiologicheskaya situaciya v RF po rasprostraneniyu koronavirusa COVID-2019 (SARS-COV-2)», Aston Health. (In Russ).] Доступно по:

[https://aston-health.com/about-us/press-center/news/the-epidemiological-situation-in-russia-by-the-dissemination-of-covid-2019-coronavirus-\(sars-cov-2\)](https://aston-health.com/about-us/press-center/news/the-epidemiological-situation-in-russia-by-the-dissemination-of-covid-2019-coronavirus-(sars-cov-2))/ Ссылка активна на 05.05.2020.

10. Wei-jie G, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

11. Письмо МЗ РФ № 11-9/10/2-7938 и ФФОМС 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation no. 11-9/10/2-7938 and FF MLA 8089/21-and from 24.12.2015. «O metodicheskikh rekomendatsiyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191128/ Ссылка активна на 05.05.2020.

12. Официальный сайт мэра Москвы. [Official website of the mayor of Moscow. (In Russ).] Доступно по: <https://www.mos.ru/news/item/72512073/> Ссылка активна на 05.05.2020.

13. Федеральная служба Государственной статистики [Электронный ресурс]. [Federal state statistics service [Internet]. (In Russ).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries?print=1 Ссылка активна на 05.05.2020.

14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) WHO Situation Report, 46. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2

15. «Тенденции развития российской экономики в условиях пандемии коронавируса и возможные антикризисные меры» (доклад, апрель 2020 г.). [«Tendencii razvitiya rossijskoj ekonomiki v usloviyah pandemii koronavirusa i vozmozhnye antikrizisnye mery» (doklad, april' 2020 g.). (In Russ).] Доступно по: <http://www.inveb.ru/attachments/article/247/%20и%20антикризисные%20мер~.pdf> Ссылка активна на 05.05.2020.

16. «Названа стоимость лечения от коронавируса». [«Nazvana stoimost' lecheniya ot koronavirusa». (In Russ).] Доступно по: <https://coronavirus-monitor.ru/ru/novosti/nazvana-stoimost-lecheniya-ot-koronavirusa> Ссылка активна на 05.05.2020.

17. «Московские больницы получают до 200 тыс. руб. на лечение каждого пациента с коронавирусом». *Интерфакс.* 24.03.2020. [«Moskovskie bol'nicy poluchat do 200 tys. rub. na lechenie kazhdogo pacienta s koronavirusom». *Interfaks.* 24.03.2020. (In Russ).] Доступно по: <https://www.interfax.ru/moscow/700670> Ссылка активна на 05.05.2020.

18. Письмо ФФСС от 31 марта 2020 г. №4150/26-2/2274 «О дополнении письма ФФОМС от 26.03.2020 N 4124/30/и». [Letter No. 4150/26-2/2274 of the FFSS dated March 31, 2020 «O dopolnenii pis'ma FFOMS ot 26.03.2020 N 4124/30/и». (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349290/ Ссылка активна на 05.05.2020.

19. Российское общество специалистов ЭКМО. [Rossijskoe obshchestvo specialistov EKMO. (In Russ).] Доступно по: <http://экмо.рф/onas/novosti/343-informatsionnoe-pismo> Ссылка активна на 05.05.2020.

20. Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Виталиева М.А. Заместительная почечная терапия в новых нормативных документах. [Zemchenkov AYU, Andrushev AM, Vitalieva MA. Renal Replacement Therapy in new legislative conditions (In Russ).] Доступно по: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/KSG/KSG.pdf> Ссылка активна на 05.05.2020.

21. «Две палаты в сутки. Пакет антивирусных законов принят в верхускоренном режиме». Газета «Коммерсантъ» №58 от 01.04.2020. Официальный сайт мэра Москвы. [«Dve palaty v sutki. Paket antivirusnykh

zakonov prinyat v verhuskorennom rezhime». Gazeta «Kommersant» №58 от 01.04.2020. Official website of the mayor of Moscow. (In Russ).] Доступно по: <https://www.mos.ru/news/item/72315073/> Ссылка активна на 05.05.2020.

22. COVID-19: влияние на экономику и систему здравоохранения РФ. Оперативный аналитический отчет Aston Health. 27.04.2020. [COVID-19: impact on the economy and health care system of the Russian Federation. Operational analytical report Aston Health. 27.04.2020. (In Russ).] Доступно по: https://aston-health.com/upload/files/COVID-19_оперативный%20отчет.pdf Ссылка активна на 05.05.2020.

23. План преодоления экономических последствий новой коронавирусной инфекции по состоянию на 20.04.20. Правительство РФ. [Plan preodoleniya ekonomicheskikh posledstviy novoj koronavirusnoj infekcii po sostoyaniyu na 20.04.20. Government of the Russian Federation. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/static/main/GOV-COVID-HELP.html> Ссылка активна на 05.05.2020.

24. ВЭБ РФ. Институт исследований и экспертизы. «Тенденции развития российской экономики в условиях пандемии коронавируса и возможные антикризисные меры» (доклад, апрель 2020 г.). [VEB RF. Institut issledovaniy i ekspertizy. «Tendencii razvitiya rossijskoj ekonomiki v usloviyah pandemii koronavirusa i vozmozhnye antikrizisnye mery» (doklad, april' 2020 g.). (In Russ).] Доступно по: <http://www.inveb.ru/attachments/article/247/%20и%20антикризисные%20мер~.pdf> Ссылка активна на 05.05.2020.

25. Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965. *BMJ.* 2020 Apr 16;369:m1547. DOI: 10.1136/bmj.m1547

26. Almeida JD, et al. Coronaviruses. *Nature.* 1968;220:16.

27. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;(20): 660-694.

28. de Groot RJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013;87:7790-7792.

29. Официальный сайт мэра Москвы «Почти 85 процентов новых случаев заражения коронавирусом у людей моложе 65 лет». [Official website of the mayor of Moscow «Pochti 85 procentov novykh sluchaev zarazheniya koronavirusom u lyudej molozhe 65 let». (In Russ).] Доступно по: <https://www.mos.ru/news/item/72512073/> Ссылка активна на 05.05.2020.

30. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Доступ: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

31. O'Connor CM, Anoushiravani AA, DiCaprio MR, et al. Economic Recovery After the COVID-19 Pandemic: Resuming Elective Orthopedic Surgery and Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;S0883-5403(20)30425-3. DOI: 10.1016/j.arth.2020.04.038

32. Carter P, Anderson M, Mossialos E. Health system, public health, and economic implications of managing COVID-19 from a cardiovascular perspective. *Eur Heart J.* 2020;ehaa342. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa342

33. Tremblay G. The Economic Impact of COVID-19 in Canada: A Health Economist Perspective. Доступно по: https://www.id-hub.com/wp-content/uploads/2020/04/The-Economic-Impact-of-COVID-19-in-Canada-A-Health-Economist%E2%80%99s-Perspective-V2_0.pdf Ссылка активна на 05.05.2020.

34. «Депутаты утвердили бюджет на ближайшие три года». [«Deputyaty utverдили byudzhnet na blizhajshie tri goda». (In Russ).] Доступно по: <http://duma.gov.ru/news/47030/> Ссылка активна на 05.05.2020.

Современные аспекты управления рисками при проведении клинических исследований

Полозова Е. А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Аннотация. Улучшение качества лекарственных препаратов является основной задачей фармацевтической отрасли в целом. Получение безопасных и эффективных лекарственных препаратов напрямую связано с минимизацией рисков при проведении клинических исследований. Поддержание качества клинических исследований, основанного на управлении рисками — это непрерывный, постоянный и динамический процесс, обеспечивающий успешность проведения исследования, что в свою очередь приводит к целостности собранных данных, безопасности субъектов и соблюдению законодательных требований, а также к экономии финансовых затрат фармацевтических компаний. Стоимость исследований неумолимо растёт, а качество их проведения стремительно снижается, поэтому важно применять риск-ориентированный подход при разработке предстоящего проекта клинического исследования.

Ключевые слова: клинические исследования; управление рисками; меры по минимизации рисков; риск-ориентированный подход

Для цитирования:

Полозова Е.А. Современные аспекты управления рисками при проведении клинических исследований // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.45-52. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-45-52

Current aspects of risk management in clinical trials

Polozova EA

FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Abstract. Improving the quality of drugs is the main task of the pharmaceutical industry as a whole. Getting safe and effective medications is directly related to minimizing the risks of conducting clinical trials. Maintaining the quality of clinical research based on risk management is a continuous, constant and dynamic process ensuring the success of the study, which in turn leads to the integrity of the data collected, the safety of subjects and compliance with legal requirements, as well as to the financial cost savings of pharmaceutical companies. The cost of research is growing inexorably, and the quality of their research is rapidly declining, so it is important to use a risk-based approach when developing the upcoming clinical trial project.

Keywords: clinical trials; risk management; risk minimization measures; risk-based approach

For citation:

Polozova EA. Current aspects of risk management in clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:45-52. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-45-52

Введение

Вопросы качества проведения клинических исследований имеют огромное значение для системы здравоохранения, поскольку ошибки при их проведении могут привести к снижению эффективности и безопасности лекарственной терапии и в целом подорвать доверие к классу лекарственных препаратов. Поддержание высоких темпов проведения клинических исследований может быть сопряжено с определёнными рисками, которые могут отразиться на качестве медицинских продуктов и привести к выходу на рынок препарата с недоказанной эффективностью и безопасностью, также это касается и проведения пострегистрационных исследований [1]. По данным отчёта Roland Berger Strategy Consultants (опубликован в 2013 г.), за последние годы расходы на R&D по всему миру выросли бо-

лее чем на 80 %, а новых продуктов стало регистрироваться на 43 % меньше. Для стимулирования создания инновационных продуктов и улучшения качества проведения клинических исследований целесообразно проводить анализ рисков на стадии планирования проекта клинического исследования лекарственного препарата.

Фармацевтический рынок нуждается в предсказанном мышлении, основанном на выявлении потенциальных проблем при проведении клинических исследований [2]. Применение эффективного подхода к управлению рисками для качества может в дальнейшем гарантировать пациенту высокое качество лекарственного препарата с помощью установления в ходе разработки и проведения клинических исследований предупреждающих методов идентификации, контроля и стратификации возможных рисков, связанных с качеством.

Мероприятия по управлению рисками в клинических исследованиях

Процесс управления рисками состоит из следующих стадий:

- *Идентификация риска* — это систематическое использование информации для выявления опасности в отношении аспекта риска или же для описания проблемы [3].

Ответственность за идентификацию рисков несут владельцы соответствующих процессов. При необходимости формирования экспертной группы по оценке рисков руководителем соответствующего процесса определяются общая численность экспертов в группе, требования к специализации, квалификации и опыту экспертов, а также структура экспертной группы. На данном этапе могут использоваться следующие методы: опрос экспертов, диаграммы Ишикавы, научный анализ данных проектов-аналогов и т.д. Важно выделить возможные опасные события в зависимости от источника возникновения риска, для того чтобы в дальнейшем его успешно устранить [4].

- *Оценка риска* — это процесс понимания природы риска и определения уровня риска [3]. Эта стадия особенно важна, так как именно на этом этапе будут разрабатываться возможные меры воздействия на риск и приниматься управленческие решения. Результатом общей оценки риска является качественная или количественная оценка, при этом каждый риск сравнивают с критерием его значимости [3]. Могут составляться карты оценки рисков, определяющие важность, приемлемость риска и ответственных лиц за мониторинг риска [4]. Или же могут использоваться таблицы оценки рисков для: случаев, которые уже произошли (фактические события), случаев, которые были предотвращены (потенциальные). Используя данную таблицу можно оценить следующие показатели: вероятность (1 — низкая, 3 — высокая), значимость (1 — незначимый, 3 — значимый), обнаруживаемость (2 — возможная, 1 — невозможная). Общее значение по исследуемому риску получается при перемножении этих трёх показателей. И только после этого можно оценить приемлемость риска, если полученное значение >6 , риск можно считать приемлемым. Результаты первоначальной оценки рисков и анализа со стороны руководства должны регулярно проверяться на предмет изменений.
- *Принятие решений по риску* — это действие по принятию решения по снижению/устранению или принятию риска. По результатам оформляют протокол корректирующих и предупре-

ждающих действий, определяя необходимый уровень контроля выполнения [4].

- *Информирование о риске* — это обмен информацией по рискам и управлением рисками и управлением рисками между лицами, принимающими решение, сотрудниками компании на любом этапе процесса управления рисками [5]. При выявлении рисков важно проинформировать заинтересованные стороны и руководство. Это должно быть закреплено соответствующими СОП компании.
- *Мониторинг риска* — неотъемлемая часть процесса управления рисками. Для этого необходимо формировать отчёты о проектных рисках как части регулярного отчета о ходе выполнения проекта. Частота отчётов должна быть обоснована риском. На этом этапе целесообразно оценить эффективность проведения мероприятий по устранению/снижению риска.

Спонсор клинического исследования в соответствии с правилами надлежащей клинической практики должен обеспечивать качество проведения клинических исследований, в том числе даже если возлагает свои обязанности на договорной основе на контрактную исследовательскую организацию [6]. Необходимо комплексно подходить к устранению/снижению рисков, осуществляя регулярный контроль ситуации независимо от того, на какой стадии проведения находится клиническое исследование. Это позволит обеспечить надлежащее качество проведения клинических исследований, и в частности позволит не беспокоиться об эффективности и безопасности прошедших процедуру регистрации и вышедших на рынок лекарственных препаратов.

Оценка рисков производится при составлении плана управления рисками. Все риски, проанализированные при составлении плана, проходят необходимую оценку и должны быть минимизированы [7]. Основными подходами при планировании и проведении клинических исследований является обеспечение защиты прав, здоровья и безопасности субъектов исследования, а также гарантия достоверности данных, собранных в ходе клинических исследований. Принципы и требования для соблюдения заявленных целей изложены в национальных и международных нормативных документах, таких как Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Руководстве ICH E6(R2) по надлежащей клинической практике, Регламенте EU № 536/2014 о клинических исследованиях, Федеральном законе от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

План управления рисками описывает, как организовано управление рисками проекта и как оно выполняется на практике. При составлении данного документа проводится поиск возможных рисков,

их оценка, определяются меры по контролю за выявленными рисками, разрабатываются меры по их снижению и способы контроля за эффективностью принятых мер.

Обзор рисков, связанных непосредственно с исследуемым медицинским продуктом

Невозможно недооценить степень влияния физико-химических свойств активных фармацевтических субстанций на фармакокинетику разрабатываемого медицинского продукта. Состав вспомогательных веществ, размер частиц, растворимость, остаточная влажность являются теми свойствами АФИ, которые могут повлиять на качество исследования, а значит являются потенциальными рисками при проведении исследования и при неправильном анализе данных могут привести к отрицательным результатам при проведении исследования биоэквивалентности [8].

Полиморфизм. Полиморфизм — способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами. Как пример вещества имеющего полиморфную структуру можно привести парацетамол. Данная АФС имеет 2 полиморфные формы, отличающиеся энергией кристаллической решётки, вследствие чего формы могут отличаться растворимостью и биодоступностью [8].

Степень измельчения и форма частиц. От степени измельчения АФС зависит полнота её всасывания. С увеличением размера частиц и при условии, что вещество плохо растворимо в воде существует возможность уменьшения биодоступности, как следствие площадь под кривой «концентрация-время» АUC для тестового препарата будет меньше, и это приведёт к неэквивалентности сравниваемых препаратов [9].

Еще одним примером может служить микронизация субстанции валсартана, которая увеличивает биодоступность лекарственных препаратов на его основе [10].

Степень измельчения вещества и размер частиц обуславливают такие технологические характеристики действующего вещества, как сыпучесть, пресуемость, насыпная масса и удельная поверхность.

Растворимость. Хорошо растворимые в воде действующие вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм. Также нельзя отрицать тот факт, что на растворимость слабых кислот и оснований влияет рН среды. Ярким примером являются диклофенак натрия, мефаменовая кислота и её натриевая соль.

Применение разных солей одного действующего вещества тоже может повлиять на растворимость. Так, хинина гидрохлорид растворим в воде, а хинина сульфат практически нерастворим в воде, что сказывается и на их терапевтическом эффекте.

Также при применении эритромицина пропионата в крови у пациентов обнаруживается увеличение действующего вещества в 2-4 раза, по сравнению с основанием — эритромицином, в то время как фармакопейный анализ даёт одинаковый результат.

Эти факторы необходимо учитывать при выборе АФС и референтных препаратов сравнения для проведения исследования биоэквивалентности. Справиться с этой задачей помогает тест кинетики-расщепления [11].

Остаточная влажность. При разработке твёрдых лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, гранулы, необходимо учитывать тот факт, что избыточная влажность гранулята может повлиять на распадаемость и скорость высвобождения, которые снизятся из-за увеличения прочности полученной твёрдой лекарственной формы. Все эти факторы также могут повлиять на площадь под кривой при определении биоэквивалентности сравниваемых препаратов, поэтому стоит обращать на это внимание [11].

Вспомогательные вещества. От вспомогательных веществ зависит скорость и степень высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, а, следовательно, и скорость наступления терапевтического эффекта.

Например, введение в состав ЛФ скользящих веществ, таких как тальк, стеараты, высшие углеводороды, приводит ухудшению распадаемости таблетки за счёт затруднения проникновения в её структуру пищеварительных соков. Избыточное их добавление может привести к замедлению всасывания действующего вещества и как следствие получение неэквивалентного препарата.

Внесение изменений в состав оригинального препарата повышает риск получения отрицательных результатов исследования БЭ.

Так, в прописи воспроизведённого препарата микофенолата натрия содержание разрыхляющих веществ было в 3 раза выше, а связующих — в 3 раза ниже, чем у референтного препарата. Это привело к более быстрому высвобождению АФС с достижением более высокого уровня максимальной концентрации микофеноловой кислоты в плазме и, как следствие, неэквивалентным результатам [9].

Дизайн исследования. На итоговые результаты исследования биоэквивалентности влияет дизайн исследования. Существующие виды дизайна: стандартный, параллельный, повторный, двухэтапный. Чаще всего это исследования с однократным приёмом дозы. При выборе дизайна исследования важное значение имеет величина периода полувыведения.

Слишком короткий срок между приёмами тестируемого и референтного лекарственного препарата может привести к эффекту переноса действующего вещества с предыдущего этапа и, как следствие, исключению данных добровольца из статистических

расчётов и снижению статистической мощности исследования.

Для препаратов, имеющих период полувыведения более 24 часов, рекомендуется применять параллельный дизайн.

При исследованиях биоэквивалентности аналогов эндогенных соединений в биологических жидкостях могут содержаться данные вещества в определённой концентрации, что приведёт погрешность в расчёт фармакокинетических параметров лекарственного препарата. Поэтому перед приёмом дозы исследуемого медицинского продукта у каждого добровольца следует измерить фоновую концентрацию. Например, так поступают при исследовании комбинированных препаратов, содержащих в своём составе ацетилсалициловую кислоту.

У лекарственных препаратов с высоковариабельной фармакокинетикой наблюдаются значительные различия в скорости и степени абсорбции лекарственного вещества после приёма в одинаковой дозе у одного и того же субъекта. Это связано со следующими особенностями: значительный пресистемный метаболизм в стенке кишечника и/или при первом прохождении через печень, плохая растворимость в воде и низкая биодоступность субстанции, особенности состава лекарственной формы. Для таких исследований необходимо особенно тщательно подойти к статистическому обоснованию выборки добровольцев [11].

При составлении протокола стоит также обобщать расширение границ биоэквивалентности, так как при стандартных пределах 80,00—125,00 % присутствует значительный риск получения отрицательных результатов. У лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, в отличие от других ЛП, минимальная токсическая и минимальная терапевтическая различаются менее чем в 2 раза. Для таких лекарственных препаратов следует выбирать репликативный дизайн [9].

Комплаентность добровольцев. Также не стоит забывать о таком факторе, как комплаентность субъектов клинического исследования. В первую очередь риски могут быть связаны с процедурой дозирования исследуемого медицинского продукта. Каждая доза должна упаковываться в маркированный контейнер согласно схеме рандомизации. Данная процедура называется распределением ИПМ по дозировочным контейнерам. Она проводится координатором, контроль осуществляет врач-исследователь и монитор. Маркировка контейнера описана в протоколе исследования и в соответствующих СОП клинического центра. Также необходимо проводить контроль процедуры путём осмотра полости рта с помощью фонарика и шпателя, и рук добровольцев. Процедура должна проводиться в соответствии с СОП клинического центра и фиксироваться в соответствующих документах.

Ещё недостаточная комплаентность пациентов может быть связана с несоблюдением установленных сроков участия в исследованиях биоэквивалентности и фармакокинетики. В методических рекомендациях для РФ от 2013 г. указано, что срок между участием в исследованиях составляет не менее 3 месяцев [12]. Однако не все добровольцы добросовестно относятся к данной рекомендации, поскольку они имеют прямую выгоду от участия в исследовании и не осознают всей серьёзности изменения картины фармакокинетики ИМП и какой вред это может принести качественному дженерику. Для решения данной проблемы при условии проведения смежных клинических исследований в соседних регионах необходимо создавать базы добровольцев и своевременно их обновлять, а сотрудникам клинических центров отслеживать своих «постоянных добровольцев».

Планировать и проводить клинические исследования лекарственных препаратов следует таким образом, чтобы клинические данные подтвердили положительное соотношение «польза — риск» для исследуемого ИМП и добровольцы не подвергались бы неоправданному риску.

Для этого необходимо учитывать вышеописанные риски, связанные с ИМП, также не стоит забывать о том, что Российская Федерация находится на стадии перехода принятия регуляторных документов ЕАЭС на законодательном уровне, в том числе в отношении разработки 1-го тома Фармакопеи Союза, которая уже на данный момент находится в свободном доступе. Раздел 2.9 «фармацевтико-технологические испытания» как раз содержит информацию об испытаниях ИМП описанных в статье, поэтому очень важно учитывать современные регуляторные тенденции для разработки и проведения клинических исследований воспроизведённых лекарственных препаратов.

Также среди специфических рисков работы с добровольцами в клинических центрах можно выделить следующее: возможность включения в исследование субъектов, несоответствующих критериям включения/не включения или же включение в исследование недостаточного количества субъектов, предусмотренного протоколом исследования. Справиться с первой проблемой поможет проведение процедур скрининга и оценки результатов квалифицированными сотрудниками, имеющими большой опыт в проведении клинических исследований, что подтверждается следующими документами: резюме исследовательской команды, документами об образовании, сертификатами специалиста и тренингами по GCP. Мониторинг наличия документов у команды исследователей по данному протоколу, а также их своевременное обновление является неотъемлемой частью готовности команды к проведению исследования. Для решения второй задачи, необходи-

мо обеспечить сотрудниками клинических центров своевременное информирование потенциальных субъектов по одобренным ЛЭК каналам о проведении КИ. Наличие денежной компенсации за участие в исследованиях для субъектов, проведение госпитальных этапов исследования в выходные дни, если речь идёт об исследованиях биоэквивалентности.

Генетические факторы риска. В первую очередь фармакогенетические исследования связаны с принятым 24 апреля 2018 г. Приказом Министерства здравоохранения РФ №186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Одним из ключевых моментов в реализации данной концепции является учёт индивидуальных генетических особенностей пациента [13]. В аспекте повышения эффективности фармакотерапии одними из наиболее доступных и изученных являются методы фармакогенетики. При проведении клинических исследований для каждого лекарственного препарата устанавливается наиболее полный путь его метаболизма. Установление генетических особенностей пациента позволяет с большой вероятностью предсказать ответ организма на лекарственный препарат [14].

Зарубежными источниками было выявлено, что при исследовании эффективности и безопасности препарата клопидогрел медленные метаболизаторы этого пролекарства имеют более низкую скорость превращения препарата в активный метаболит и как следствие более подвержены риску тромбоза стента и кардиоваскулярной смертности. При этом распространённость аллелей медленных метаболизаторов до 85 % в азиатской популяции, 15 % среди европейцев и афроамериканцев [15].

Полученные результаты исследования эффективности и безопасности препарата Абакавир (PREDICT-1) показали, что наличие аллели HLA-B*57:01y субъектов исследования является фактором риска развития реакции гиперчувствительности [16].

Согласно проводимым исследованиям эффективности и безопасности препарата Азатиоприн у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в контрольной группе со стандартным подходом к лечению и в исследуемой группе, фармакогенетически обоснованной, где умеренные метаболизаторы получали 50 % стандартной дозировки, медленные метаболизаторы — 10 %, частота СНЯ в контрольной группе — 22,9 %, в исследуемой группе достигла 2,6 % [17].

Ген цитохрома CYP2C9 насчитывает более 60 аллельных вариантов аллельных вариантов (www.pharmvar.org), при этом наибольшую роль играют аллели *2, *3, *5, *6, *8 и *11, носительство которых ассоциировано со сниженной функцией фермента. Частота носительства данных аллельных вариантов неодинакова у представителей различ-

ных рас. CYP2C9*2 наиболее распространён среди европейцев (12,6 %) и практически не встречается среди представителей Восточной Азии (0,06 %). CYP2C9*3 распространён у представителей Южной и Центральной Азии (10,17 %) [18]. Так как на территории нашей страны проживают представители как европеоидной, так и монголоидной расы, необходимо принимать во внимание оба этих аллельных варианта, что является особенно важным моментом при выборе популяции для будущего клинического исследования.

Фармакоэпидемиологические риски. Пострегистрационные исследования проводятся при предположении о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, и представляют собой клинические или неинтервенционные исследования.

Большинство таких исследований имеют фармакоэпидемиологические дизайны и могут пополнить знания в отношении эффективности и безопасности, поскольку, в отличие от предрегистрационных КИ, они оценивают результаты применения лекарственных средств в больших гетерогенных группах пациентов в течение длительного периода [19, 20]. Такие исследования, помимо изучения сравнительной эффективности лекарственных средств, изучают безопасность отдельных лекарственных препаратов, являясь основной наукой по оценке терапевтического риска и эффективности мер по их минимизации, а также поддержания деятельности по управлению рисками [21]. Помимо этого, проведение данных исследований позволяет усовершенствовать тактику ведения больных, уменьшить летальность и частоту развития тяжёлых осложнений, что увеличивает фармакоэкономическую эффективность лечения [22, 23].

Широкую известность получил феномен повышения риска тромбозов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые меньше, чем обычные противовоспалительные препараты повреждают слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. Позднее стало известно, что в компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повышенном сердечно-сосудистом риске. Завершённое в 2000 г. крупное исследование подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные повышают риск тромбозов, однако об этом умалчивалось до момента отзыва препарата с рынка [24]. Пострегистрационные исследования имеют место быть и по сей день, и относится к их проведению следует соответственно.

Также не стоит забывать о важности оценки нежелательных явлений при проведении клинических исследований. Высокое качество исследований должно подтверждаться результатами контроля их соответствия требованиям законодательства, в том числе контролем соответствия требованиям правил надлежащей клинической практики. Любое клиническое исследование сопряжено с риском возникновения у субъектов нежелательных/серьёзных нежелательных явлений, к которым может относиться смерть или возникновение угрозы жизни пациентов, в том числе с необходимостью госпитализации [25].

Информация по данному вопросу с указанием возможной частоты возникновения явлений включается в ежегодный отчёт по безопасности разрабатываемого лекарственного средства и текст инструкции по применению. Своевременное информирование регуляторных органов, ЭК и локальных этических комитетов по этому вопросу будет являться залогом прозрачности проведения клинических исследований, соблюдения прав и безопасности субъектов КИ, что в свою очередь является основным критерием успешности и качества проведения исследования, поскольку будет отражена полная картина данных по безопасности конкретного зарегистрированного лекарственного средства [26].

Ошибки статистической обработки данных. Клинические исследования, выполненные в России, очень редко включаются в международные обзоры из-за качества планирования и статистической обработки. В нашей стране не готовят специалистов по биомедицинской статистике, что является потенциальной проблемой при условии, что в соответствии с правилами надлежащей клинической практики стандартной схемой считается привлечение в команду биостатистика и специалиста по базам данных [6].

Ключевой при разработке протокола и влияющей на результат клинического исследования является подготовка следующих разделов: рандомизация, обработка данных, методы анализа, список рандомизационных кодов, план проведения статистического анализа. Также на этапе разработки протокола важно определить основные и второстепенные показатели, измеряемые в ходе исследования, описание вида исследования (например, двойной слепой плацебо-контролируемый метод параллельных групп) и схематическое изображение методологии, процедур и стадий исследования, описание мер, позволяющих снизить влияние человеческого фактора (процедуры рандомизации и разослепления). Если мы говорим об оценке эффективности, то не стоит забывать о разработке раздела: методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности, для оценки безопасности применим следующий раздел: методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности. Если речь идёт о самом этапе статистической обработки

данных, то важно помнить, что должны быть прописаны в протоколе клинического исследования все методы статистической обработки данных, этапы, в том числе наличие/отсутствие промежуточного анализа, предполагаемое число испытуемых, применяемый уровень значимости, критерии прекращения испытания и процедуры регистрации отсутствующих, не анализируемых или фальсифицированных данных.

Также существенно влияют на исход клинического исследования выбранный для анализа исследуемой популяции метод формирования адекватной выборки, размер выборки и метод рандомизации.

Недостоверность результатов предыдущих клинических исследований. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) считаются наиболее надёжными научными доказательствами эффективности и безопасности препаратов. Процедура проведения клинических исследований регламентируется документами Good Clinical Practice и стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Однако существует немало факторов, которые могут существенно повлиять на результаты научных исследований и на практические рекомендации [27].

Необходимость публикации любых результатов клинических исследований как положительных, так и отрицательных, является положительным опытом, потому что способствует получению, накоплению знаний о лекарственном препарате.

Если обратиться к зарубежным источникам, то картина складывается отнюдь не радужная. Согласно данным The Trials Tracker процент неопубликованных результатов КИ колеблется от 20,7 до 71,2 %. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении, но сокрытие результатов сказывается не только на безопасности пациентов, но и конечный результат систематических обзоров и мета-анализов страдает от того, что анализируемые в них данные потенциально не полные.

Ridker P и соавт. проанализировали 205 крупных РКИ в области кардиологии и показали, что если исследование поддерживалось некоммерческими организациями, то положительное заключение об эффекте препарата было сделано в 39 % случаев, если финансирование было смешанным — в 54 %, а при финансировании только коммерческими организациями — в 65 % [28]. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении. Результаты 31 % исследований антидепрессантов, зарегистрированных в FDA, так и не были опубликованы, включая почти все исследования с отрицательными или сомнительными результатами [29]. Кроме того, некоторые исследования с отрицательными результатами по данным экспертизы FDA публиковались с положительным заключением.

Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что публикация результатов клинических исследований не только долг разработчика перед пациентами и участниками клинических исследований, но ещё и прямая обязанность перед государством, согласно статье 39 п. 6 Федерального закона об обращении ЛС фальсификация результатов клинических исследований лекарственных средств влечёт за собой ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации [30].

Заключение

В данной статье рассмотрены основные риски, сопряжённые с проведением клинических исследований лекарственных препаратов в Российской Федерации. Результаты обзора литературы указывают на важность изучения рисков клинических исследований для улучшения качества их проведения и

минимизацией ошибок в последующем при проведении исследований. Все вышеописанные факторы риска могут учитываться при составлении планов управления рисками по проектам клинических исследований. Реализация концепции работы с идентификацией рисков в план по управлению рисками обеспечивает выполнение действий и возможностей для повышения результативности клинических исследований на практике. В ходе проведения клинического исследования проводится контроль эффективности мер по снижению выявленных рисков, при выявлении новых рисков должна быть разработана новая версия плана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Полозова Елизавета Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Polozova Elizaveta
Corresponding author

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

Postgraduate student, Department of Clinical Pharmacology, FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г., и др. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов / Под ред. А.Л. Хохлова. — Москва: 2018. — 244 с. [Hohlov AL, Ryska M, Kukes VG, et al. Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovanij pri sozdanii lekarstvennyh preparatov. Ed by A.L. Hohlova. — Moscow; 2018. (In Russ).]
2. Стародубов В. И., и др. Оценка медицинских технологий: международный опыт / под ред. В.И. Стародубова и И.Н. Каграманяна. — Москва: Ассоц. междунар. фармацевтических производителей (AIPM), 2012. — 101 с. [Ocenka medicinskih tehnologij: mezhdunarodnyj opyt. Ed by VI Starodubova, IN Kagramaniana. Moscow: AIPM; 2012].
3. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Методы оценки риска. — М.: Стандартинформ; 2012. [GOST R ISO 31000-2010. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Menedzhment riska. Metody ocenki riska. Moscow: Standartinform; 2012 (In Russ).]
4. Бурова Е.Д., Ходько С.В., Гущина С.В., и др. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2017. — Т.7. — №1. — С.25-32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, et al. Risk management for quality assurance of preclinical research. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25-32 (In Russ).]
5. ICH Q9. Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. ICH. 2005. Доступно по: www.ich.org/fileadmin/Public/Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf Ссылка активна на 25.03.2020.
6. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики [Электронный ресурс]: решение Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 года №79. 2016. Режим доступа: [On approval Of the rules

of good clinical practice [Internet]: decision of the Eurasian economic Union of November 3, 2016 №79. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026110> Ссылка активна на 25.03.2020.

7. Комиссарова В.А. Новые подходы к обеспечению качества на фармацевтическом производстве // *Медицинская этика*. — 2019. — Т.8. — №1. — С.102-106. [Komissarova VA. New approaches to quality assurance in pharmaceutical production. *Medsinskaya Ethica [Medical Ethics]*. 2019;8(1):102-106. (In Russ).]
8. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Под ред. А.Л. Хохлова, Н.В. Пятигорской. — М.: Российская академия наук; 2019. [Promyshlennaja farmacija. Put' sozdaniya produkta: monografija / Ed by AL Hohlova, NV Pjatigorskoj. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. (In Russ).]
9. Яичков И.И. Особенности исследований воспроизведенных лекарственных препаратов // *Медицинская этика*. — 2019. — Т.8. — №1. — С.84-101. [Yaichkov II. The features of researches of generic drugs. *Medsinskaya Ethica [Medical Ethics]*. 2019;8(1):84-101. (In Russ).]
10. Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Самылина И.А., и др. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // *Фармация*. — 2012. — №7. — С. 3-6. [Tencova AI, Terjoshkina OI, Samylina IA, et al. Sovremennye biofarmaceuticheskie aspekty vspomogatel'nyh veshhestv. *Farmacija*. 2012;(7):3-6 (In Russ).]
11. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кукес. — Москва — Ярославль — Прага: Фотолэйф; 2017. — 227 с. [Teoreticheskie i prakticheskie osnovy provedenija issledovanij vosproizvedennyh lekarstvennyh preparatov: monografija / AL Hohlov, M Ryska, VG Kukes, et al. Moscow-Yaroslavl-Prague: Fotolajf; 2017. (In Russ).]
12. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К; 2013. — 244 с. [Rukovodstvo po provedeniju klinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja / Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ).]

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 «Ob utverzhdenii Konceptii prediktivnoj, preventivnoj i personalizirovannoj mediciny». (In Russ).] Доступно на: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662
14. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., и др. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2019. — Т.15. — №3. — С.393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, et al. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393-406. (In Russ).] DOI:10.20996#1819-6446-2019-15-3-393-406
15. FDA (2017) Drug Label for Clopidogrel. Warning: Diminished Antiplatelet Effect in Patients with 2 Loss-of-Function Alleles of the CYP2C19 Gene.
16. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79. DOI: 10.1056/NEJMoa0706135
17. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):907-17. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.002
18. PHARMGKB. CYP2C9 frequency table. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C9_frequency_table.xlsx.
19. Фармаконадзор / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2019. [Farmakonadzor. / Pod red. Kolbina AS, Zyryanova S K, Belousova DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi; 2019. (In Russ).]
20. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — №2. — С.40-43. [Rakov AA, Hohlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakojepidemiologiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u ambulatornyh bol'nyh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):40-43. (In Russ).]
21. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / Под ред. Колбина А.С. — СПб: ЦОП «Профессия»; 2019. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii / Ed by Kolbina AS. SPb: TsOP «Professiya»; 2019. (In Russ).]
22. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. — 2003. — Т.9. — №7. — С.31-34. [Hohlov AL, Lisenkova LA. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoj terapii v pozhilom vozraste. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003;9(7):31-34. (In Russ).]
23. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе // *Качественная клиническая практика*. — 2006. — №1. — С.46-50. [Lileeva EG, Hohlov AL. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie lecheniya i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom jetape. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006;(1):46-50. (In Russ).]
24. Levy R, Pillai L, Burnett B, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee — a subset analysis. *Advances in Therapy*. 2010; 27(12):953-62. DOI: 10.1007/s12325-010-0083-9
25. Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.420-425. [Belyalov FI. Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(4):420-425. (In Russ).]
26. Культура безопасной лекарственной терапии / Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатъев В.С., и др. — Ярославль: Ремдер; 2011. — 156 с. [Kul'tura bezopasnoj lekarstvennoj terapii. Hohlov AL, Javorskij AN, Ignat'ev VS, et al. Yaroslavl: Remder; 2011. (In Russ).]
27. Lo B, Field MJ, et al. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington. D.C.: The national academies press; 2009.
28. Ridker PM, Torres J. Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006;295(19):2270-4. DOI: 10.1001/jama.295.19.2270
29. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-60. DOI: 10.1056/NEJMsa065779
30. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv [Internet]: Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010. (In Russ).] Доступно по: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Ссылка активна на 25.03.2020.

Анализ лекарственного обеспечения пациентов с ожирением на примере г. Москвы

Крысанова В. С.^{1,2,3}, Журавлева М. В.¹, Крысанов И. С.^{3,4}, Ермакова В. Ю.^{1,3,4}

¹ — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

² — ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск

³ — Медицинский институт непрерывного образования
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Россия, Москва

⁴ — ООО «Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Россия, Москва

Аннотация. *Актуальность.* Ожирение — хроническое рецидивирующее заболевание, требующее долгосрочного и практически пожизненного лечения. При развитии ассоциированных с ожирением заболеваний может возникать дополнительная необходимость в назначении лекарственной терапии. *Цель* — провести анализ структуры льготных лекарственных назначений пациентам с установленным диагнозом ожирение за период 2015–2018 гг. на примере г. Москвы. *Материалы и методы.* Выполнен фармакоэпидемиологический ретроспективный анализ структуры назначений лекарственных препаратов за период 2015–2018 гг. на территории г. Москвы по выбранной нозологии — ожирение (код МКБ-10 — E66). Было проанализировано общее число пациентов, получающих лекарственные препараты, общее число выписанных рецептов и упаковок. Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2013 и представлены в виде абсолютных значений, долей (%). *Результаты.* За период с 2015–2018 гг. отмечается увеличение в 3,5 раза количества пациентов с ожирением, получающих льготные лекарственные препараты в рамках программы обязательного медицинского страхования — с 259 до 899 чел. За весь анализируемый период наблюдается постепенное увеличение доли препаратов для лечения сахарного диабета (с 43,1 до 51,6 %), в основном за счёт метформина, и для лечения желудочно-кишечного тракта (с 6,7 до 18,7 %). Общие затраты на лекарственную терапию пациентов с ожирением за анализируемый период выросли в 3,6 раза. В течение всего временного периода наибольшая доля затрат приходилась на препараты для лечения сахарного диабета (от 38,1 до 62,5 %). *Заключение.* Проведённый анализ может способствовать совершенствованию системы рационального распределения финансовых средств на лекарственное обеспечение пациентов с ожирением посредством разработки клинко-экономических подходов, позволяющих выбирать наиболее эффективные и менее затратные подходы к оказанию медицинской помощи таким пациентам.

Ключевые слова: ожирение; лекарственное обеспечение; затраты; фармакоэпидемиологический анализ

Для цитирования:

Крысанова В.С., Журавлева М.В., Крысанов И.С., Ермакова В.Ю. Анализ лекарственного обеспечения пациентов с ожирением на примере г. Москвы // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.53–60. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-53-60

Analysis of the drug prescription for obese patients in Moscow

Krysanova VS^{1,2,3}, Zhuravleva MV¹, Krysanov IS^{3,4}, Ermakova VYu^{1,3,4}

¹ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Russia, Moscow

² — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Russia, Krasnogorsk

³ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

⁴ — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Russia, Moscow

Abstract. *Relevance.* Obesity is a chronic relapsing disease that requires long-term and lifelong treatment. The development of diseases associated with obesity may cause the additional need for prescribing drug therapy. *Objectives.* The main aim was to analyze the structure of preferential drug prescriptions for patients with obesity for the period 2015–2018 in Moscow. *Methods.* A pharmacoepidemiological retrospective analysis of the structure of drug prescriptions for the period 2015–2018 in Moscow according to the chosen nosology — obesity (code ICD-10 — E66) was performed. The total number of patients receiving medications, the total number of prescribed prescriptions and packages were analyzed. The results are processed using the MS Excel 2013 package and are presented in the form of absolute values, shares (%). *Results.* For the period from 2015–2018 there is a 3.5-fold increase in the number of obese patients receiving preferential drugs — from 259 people up to 899 people. Over the entire analyzed period, there is a gradual increase in the proportion of drugs for the treatment of diabetes (from 43.1 to 51.6 %),

mainly due to metformin, and for the treatment of the gastrointestinal tract (from 6.7 to 18.7 %). The total costs of drug therapy for obese patients over the analyzed period increased by 3.6 times. The largest share of the costs was attributed to drugs for the treatment of diabetes mellitus (from 38.1 to 62.5 %). Conclusions. Analysis can help to improve the system of rational distribution of financial resources for the drug provision of obese patients through the development of clinical and economic approaches that allow choosing the most effective and less costly approaches to providing medical care to patients.

Keywords: obesity; drug prescription; costs; pharmacoepidemiology

For citations:

Krysanova VS, Zhuravleva MV, Krysanov IS, Ermakova VYu. Analysis of the drug prescription for obese patients in Moscow. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:53-60. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-53-60

Введение

Ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, требующее долгосрочного, практически пожизненного лечения, целью которого является снижение риска или предотвращение развития коморбидных состояний, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных [1].

В последнее время во всем мире отмечаются высокие темпы распространения избыточной массы тела и ожирения, которые, вероятнее всего, связаны с культурными и экологическими изменениями [1, 2]. Одной из проблем, связанных с высокими темпами распространения, является то, что ожирение ассоциировано с большим количеством метаболических нарушений, которые приводят к развитию целого ряда сопутствующих заболеваний. Наиболее значимыми среди них являются сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию до 44—57 % всех случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, 17—23 % случаев ишемической болезни сердца, 17 % — артериальной гипертензии, 30 % — желчнокаменной болезни, 14 % — остеоартрита, 11 % — злокачественных новообразований [1], а также приводит к нарушениям репродуктивной функции и повышенному риску развития онкологических заболеваний [3].

По данным официальной статистики на территории России в 2018 году заболеваемость ожирением составила 304,1 случая на 100 тыс. населения [4], а распространённость — более 2 млн населения [5]. На территории г. Москвы показатели заболеваемости и распространённости являются одними из самых низких в Центральном федеральном округе, заболеваемость в 2018 году составила 127,2 случая на 100 тыс. населения, а распространённость — 73 559 больных ожирением [4, 5].

Существует целый ряд подходов к ведению пациентов с ожирением, которые объединяют как немедикаментозное, так и медикаментозное лечение [1, 3]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, медикаментозное лечение следует применять у пациентов, которые не могут достичь

клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, следует проводить в рамках соответствующих стандартов и рекомендаций, применяя лекарственные препараты, не влияющие на массу тела или способствующие её снижению [1].

Социальные медицинские программы г. Москвы и система обязательного медицинского страхования в настоящее время не предусматривают льготное лекарственное обеспечение пациентов, страдающих от ожирения. Однако, согласно территориальной программе государственных гарантий, обеспечение лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения осуществляется в соответствии с перечнем категорий заболеваний и групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и изделия медицинского назначения по рецептам отпускаются бесплатно [6]. Так как зачастую течение самого заболевания сопровождается развитием ряда ассоциированных заболеваний, то пациент с ожирением может иметь право на получение льготных лекарственных препаратов. В ряде зарубежных работ было показано, что наличие ожирения у пациентов может удваивать необходимое количество выписываемых препаратов по целому ряду заболеваний [7].

Анализ и разработка способов совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения жителей г. Москвы в условиях ограниченного бюджета представляются в настоящее время актуальными и целесообразными. В связи с высокой распространённостью ожирение представляет собой серьёзную социально-экономическую проблему, требующую проведения всестороннего анализа.

Цель исследования — провести анализ структуры льготных лекарственных назначений пациентам с установленным диагнозом ожирение за период с 2015 по 2018 гг. на примере г. Москвы.

Материалы и методы

Выполнен фармакоэпидемиологический ретроспективный анализ структуры назначений лекарственных препаратов за период с 2015 по 2018 гг. на

территории г. Москвы по выбранной нозологии — ожирение (согласно коду Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) E66). Первичные деперсонализированные данные для анализа были получены из информационной базы Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения г. Москвы. Для оценки частоты и структуры назначений препаратов у пациентов с ожирением использовался метод частотного анализа, который представляет собой вид количественного анализа данных. Было проанализировано общее число пациентов, получающих лекарственные препараты, общее число выписанных рецептов и упаковок. Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2013 (Microsoft, США) и представлены в виде абсолютных значений, долей (%) и среднего арифметического.

За временной период (2015-2018 гг.) был определён весь перечень международных непатентованных наименований (МНН) препаратов, а также изделий медицинского назначения (тест-полоски, иглы инъекционные, шприц-ручки, шприцы инсулиновые), при анализе использовались только МНН без учёта лекарственной формы, дозировки и формы выпуска. Все лекарственные препараты были классифицированы в соответствии с кодами анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации и разделены на группы. Препараты, которым не присвоен код АТХ, были выделены в отдельную группу — «прочее». Для каждой группы препаратов была опреде-

лена её доля как отношение количества рецептов, выписанных в рамках данной группы препаратов, к общему числу рецептов. На основании этого было проведено ранжирование групп препаратов с выделением 3 наиболее часто назначаемых, внутри каждой из которых были выделены МНН самых назначаемых препаратов. Полученный фармакологический «портрет» пациента с ожирением сопоставлялся со структурой наиболее часто встречающихся сопутствующих ожирению заболеваний.

Были рассчитаны общая сумма потраченных бюджетных средств, средняя стоимость терапии 1 пациента и другие параметры. Расчёты проводились путём систематизации и пересчёта первичных значений в программе MS Excel 2013 (Microsoft, США). Для исследуемых временных отрезков (2015-2018 гг.) были определены группы лекарственных препаратов, с которыми связаны наибольшие затраты. Для всех групп были проанализированы препараты, занимавшие верхние строки в ранжированной по убыванию таблице затрат для каждого анализируемого временного периода.

Результаты

Анализ структуры лекарственного обеспечения проводился среди пациентов с установленным диагнозом ожирение, согласно МКБ-10 были рассмотрены следующие коды: E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9 и E66. За период с 2015 по 2018 гг. отмечается

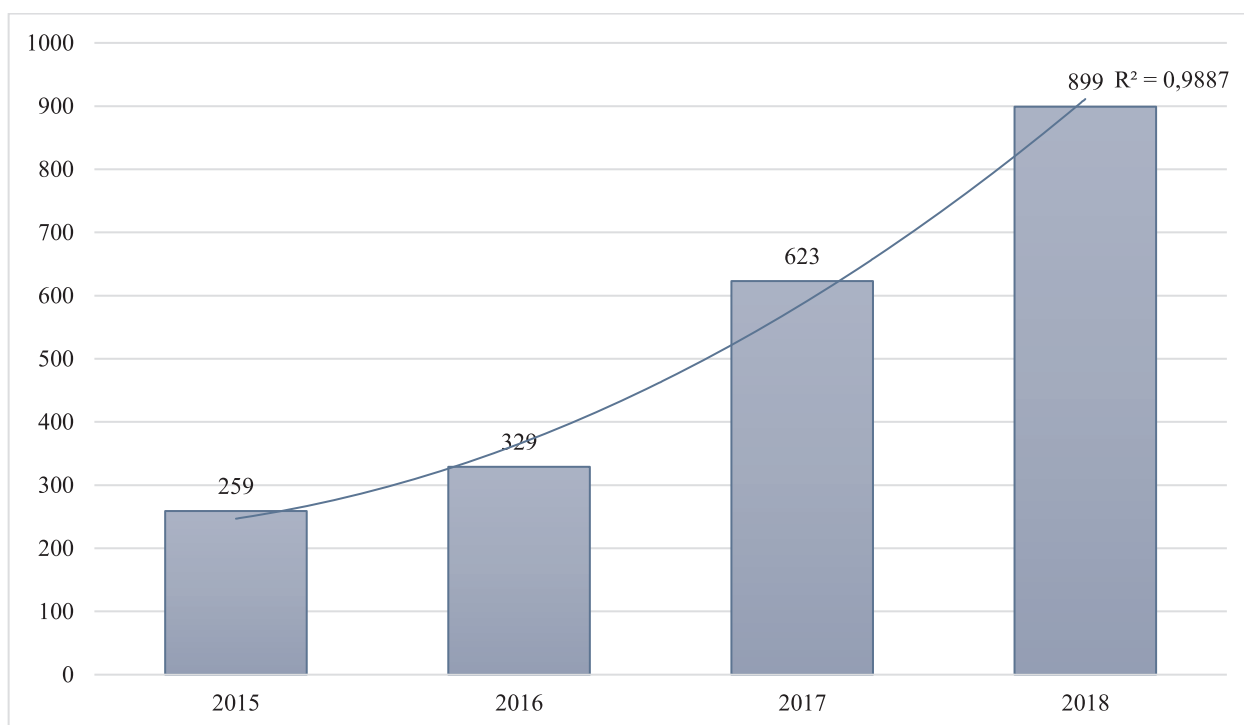


Рис. 1. Анализ количества пациентов с ожирением, получающих лекарственные препараты в рамках программы ОМС, за период 2015-2018 гг.

Примечание: R^2 — коэффициент достоверности аппроксимации.

увеличение почти в 3,5 раза количества пациентов с ожирением, получающих льготные лекарственные препараты в рамках программы ОМС — с 259 до 899 чел. (рис. 1). При этом, если взять во внимание общее количество зарегистрированных пациентов с ожирением на территории г. Москвы, то в 2018 году доля пациентов, имеющих право на получение льготных лекарственных препаратов в рамках программы ОМС, составила всего 1,2 %.

За весь временной период было проанализировано 182 МНН препаратов, а также изделия медицинского назначения (тест-полоски, иглы инъекционные, шприц-ручки, шприцы инсулиновые), при анализе использовались только МНН без учёта лекарственной формы, дозировки и формы выпуска. Все лекарственные препараты были классифицированы в соответствии с кодами АТХ классификации и разделены на группы. Препараты, которым не присвоен код АТХ, были выделены в отдельную группу. Всего была выделена 21 группа.

За период с 2015 по 2018 гг. отмечается как увеличение числа количества выписанных рецептов, так и упаковок — количество рецептов увеличилось в 4,3 раза (с 297 до 1 290 рецептов), а количество упаковок в 3,9 раза (с 468,5 до 1 826,4 упаковок). При этом отмечается незначительное снижение среднего количества упаковок на 1 рецепт — с 1,6 до 1,4 упаковок на 1 рецепт. Результаты анализа структуры назначений представлены в табл. 1.

В 2015 году самыми назначаемыми группами были препараты для лечения СД (43,1 %), заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) (15,8 %) и заболеваний щитовидной железы (12,5 %), на данные 3 группы пришлось более 70 % от всех назначений. Самым назначаемым препаратом стал метформин (33 %), который в соответствии с последними рекомендациями [1] следует применять у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена с целью снижения риска развития СД 2 или увеличения периода до его манифестации. Структура назначений препаратов для лечения СССР включала в себя несколько классов: сердечные гликозиды, нитраты, агонисты I_1 -имидазилиновых рецепторов, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антигипоксанты и гиполипидемические средства. Самая многочисленная группа представлена ингибиторами АПФ и их комбинациями с диуретиками (5,4 %). Среди препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы чаще всего назначали левотироксин натрия (10,4 %), что свидетельствует о высоком распространении гипотиреоза среди пациентов с ожирением.

В 2016 году самыми назначаемыми группами помимо препаратов для лечения СД (44,5 %) и СССР (11,8 %) стали препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (11,6 %), на

долю этих групп пришлось 68 % от всех назначений. Самым назначаемым препаратом также стал метформин (39 %). Среди препаратов для лечения СССР самыми назначаемыми стали несколько групп — диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и гиполипидемические средства, в сумме их доля составила 9,9 %. Группа препаратов для лечения ЖКТ представлена очень разнообразно, при этом наибольшая доля в структуре назначений пришлось на препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, в частности «гепатопротекторы», их доля составила 4 %.

В 2017 году на долю 3 самых назначаемых групп препаратов пришлось почти 70 %, при этом лидирующие позиции остались за препаратами для лечения СД (47,1 %), на 2-м месте оказались препараты для лечения ЖКТ (13,0 %), а препараты для лечения СССР только на 3-м месте (9,6 %). Самым назначаемым препаратом по-прежнему остался метформин (37 %). Среди препаратов для лечения ЖКТ наибольшую долю заняли «гепатопротекторы» (3,4 %) и ферментные препараты (4,1 %). В группе препаратов для лечения СССР наибольшая доля пришлось на ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (3,4 %).

В 2018 году 3 самые назначаемые группы препаратов составили более 80 % всех назначений: для лечения СД (51,6 %), для лечения ЖКТ (18,7 %), для СССР (9,9 %). Самым назначаемым препаратом остался метформин (46 %). В группе препаратов для лечения ЖКТ наибольшая доля пришлось на препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (6,7 %) и ферментные препараты (5,4 %). Среди препаратов для СССР сохранилась прежняя картина — наибольшая доля пришлось диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и гиполипидемические средства.

За весь анализируемый период наблюдается постепенное увеличение доли препаратов для лечения СД (с 43,1 до 51,6 %), в основном за счёт метформина, и для лечения ЖКТ (с 6,7 до 18,7 %). В последней группе особое внимание следует уделить достаточно высокой доле препаратов с недоказанной эффективностью, таких как «гепатопротекторы».

Общие затраты на лекарственную терапию пациентов с ожирением, предоставляемую в системе Департамента здравоохранения г. Москвы, за период с 2015 по 2018 гг. выросли в 3,6 раза. В течение всего анализируемого периода наибольшая доля затрат приходилась на препараты для лечения СД (от 38,1 до 62,5 %). Подробная структура затрат представлена на рис. 2.

В 2015 году на 7 групп препаратов пришлось почти 95 % всех затрат. Самая большая доля затрат, соответственно, приходилась на сахароснижающие препараты, следует отметить, что почти половину затрат данной группы составили инсулины.

Таблица 1

Результаты анализа структуры назначений пациентам с ожирением лекарственных препаратов в рамках программы ОМС за период 2015-2018 гг.

Группы препаратов	Коды АТХ	Доля назначений, %			
		2015	2016	2017	2018
Препараты для лечения СД	A10	43,1	44,5	47,1	51,6
Препараты для лечения сердечно-сосудистой системы	C01, C02, C03, C07, C08, C09, C10, S01	15,8	11,8	9,6	9,9
Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы	H03	12,5	8,7	8,0	4,9
Препараты для лечения ЖКТ	A02, A03, A05, A06, A07, A09,	6,7	11,6	13,0	18,7
Изделия медицинского назначения (тест-полоски, иглы)	-	6,4	4,9	7,8	2,7
Витамины и минеральные добавки	A11, A12, A16	3,4	3,1	4,0	4,0
Антитромботические средства	B01, N02	2,7	3,1	1,7	0,7
Препараты для лечения заболеваний нервной системы	N03, N05, N06, N07	2,7	3,1	0,2	0,9
Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны, модуляторы функции половых органов	G02, G03	2,0	1,8	1,2	0,5
Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	R03, R05, R07	1,7	1,0	1,0	0,7
Гормональные препараты	H01, H02	1,0	1,3	-	0,2
Антигистаминные препараты	R06	0,7	1,3	0,1	0,5
Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	M01, M02, M03, M05	0,7	1,8	1,8	1,9
Противоподагрические препараты	M04	0,3	0,3	2,5	0,9
Антибактериальные препараты	J01	0,3	0,8	0,2	0,2
Ангиопротекторы	C05	-	0,5	1,3	0,8
Антианемические препараты	B03	-	0,3	0,1	0,3
Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	L02, L04	-	-	-	0,4
Противогрибковые препараты, применяемые в дерматологии	D01	-	0,3	-	-
Анальгетики	N02	-	-	0,2	0,1
Прочее		-	-	-	0,2

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СД — сахарный диабет.

В 2016 году 93 % затрат пришлось на те же 7 групп препаратов, при этом значительно выросла доля препаратов для лечения ЖКТ (до 15,4 %). Снижение затрат на препараты для лечения СД следует связать с отсутствием в структуре назначения инсулинов, при этом основная доля затрат пришлась на метформин, как на самый назначаемый препарат.

В 2017 году среди 7 групп самых затратных (доля затрат составила 95 %) появились препараты для лечения заболеваний респираторной системы. Среди препаратов для лечения СД помимо метформина значительно возросла доля как инсулинов, так и препаратов нового поколения (ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)).

В 2018 году на долю 7 групп препаратов пришлось 90,5 % затрат, при этом на препараты для лечения СД и ЖКТ пришлось 73 % общих затрат. В отношении сахароснижающих препаратов сохраняется положи-

тельная тенденция к увеличению затрат на препараты нового поколения. Но также следует обратить внимание на продолжающееся увеличение затрат на такой класс препаратов, как «гепатопротекторы».

За весь анализируемый период самое значительное увеличение доли затрат отмечено для группы препаратов для лечения ЖКТ в основном за счёт препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, среди которых высока доля «гепатопротекторов». В настоящее время механизм их действия недостаточно изучен, отсутствуют достоверные научные данные о клинической эффективности [8], что делает применение данной группы препаратов спорным.

Для сахароснижающих препаратов отмечается тенденция к увеличению затрат на таблетированные препараты нового поколения и снижению частоты использования инсулинов, которое влечёт за собой и снижение доли затрат на изделия медицинского назначения (тест-полоски, иглы, шприц-ручки, шприцы).

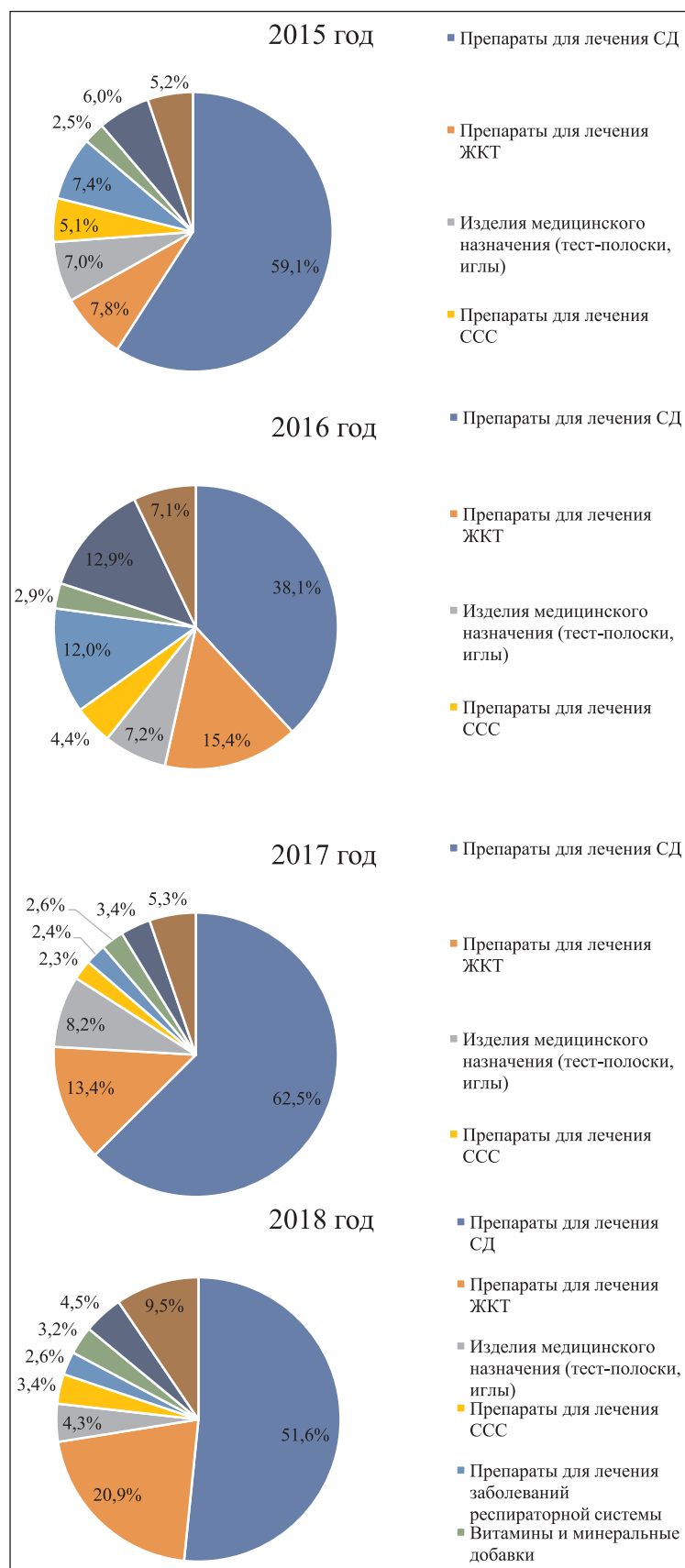


Рис. 2. Структура затрат на лекарственное обеспечение пациентов с ожирением за период 2015-2018 гг.
Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД — сахарный диабет, ССС — сердечно-сосудистая система.

Обсуждение

Ожирение и избыточная масса тела в настоящее время являются серьёзной социально-экономической проблемой, которая затрагивает все уровни — человек, семья, общество, государство. В связи с характером течения заболевания особое место в ведении таких пациентов занимает правильно подобранная терапия. Назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при значении индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний. При этом проведение терапии сопутствующих заболеваний следует проводить в рамках утверждённых стандартов и рекомендаций с применением препаратов, не влияющих на массу тела или снижающих её. В связи с этим, актуально проведение исследований по оценке структуры назначений лекарственных препаратов данной группе пациентов. Анализ структуры назначений и затрат может помочь выявить моменты, требующие пристального внимания при назначении пациентам лечения.

Так, проведённый анализ показал, что наиболее назначаемой и затратной является группа препаратов для лечения СД, самым назначаемым препаратом стал метформин. Данный факт соответствует последним рекомендациям о том, что метформин, лираглутид или комбинацию метформина и сибутрамина следует применять у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена с целью снижения риска развития СД 2 или увеличения периода до его манифестации [1]. Также была выявлена тенденция к более широкому применению сахароснижающих препаратов нового поколения. С другой стороны, анализ показал достаточно высокую долю назначения препаратов с недоказанной эффективностью в рамках льготного лекарственного обеспечения пациентов, что демонстрирует необходимость разработки и внедрения подходов рационального использования бюджетных средств.

Выводы

- Ожирение, будучи широко распространённым заболеванием, несёт значительное социальное и экономическое бремя на всех уровнях — человек, общество, государство.
- За период 2015-2018 гг. было отмечено увеличение количества пациентов с ожирением, получающих льготное лекарственное обеспечение, в 3,5 раза.

- Самыми назначаемыми группами стали препараты для лечения сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта. В среднем на долю этих групп препаратов ежегодно приходится около 70 % назначений.
- Самым назначаемым препаратом в течение всего анализируемого периода был метформин (доля достигала 46 % всех назначений).
- Общие затраты на лекарственную терапию пациентов с ожирением, предоставляемую в системе Департамента здравоохранения г. Москвы, за период с 2015 по 2018 гг. выросли в 3,6 раза.
- Самая большая доля затрат приходится на препараты для лечения сахарного диабета и заболеваний желудочно-кишечного тракта.
- В течение последних лет наблюдается тенденция к внедрению в широкую клиническую практику сахароснижающих препаратов нового поколения и снижению частоты использования инсулинов.
- Анализ показал достаточно высокую долю назначения препаратов с недоказанной эффективностью, что непосредственно влияет на структуру затрат.

Заключение

Проведение такого рода анализа может способствовать совершенствованию системы рационального распределения финансовых средств на лекарственное обеспечение пациентов с ожирением посредством разработки клинико-экономических подходов, позволяющих выбирать наиболее эффективные и менее затратные подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Крысанова В.С. — разработка модели исследования, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Журавлева М.В. — разработка концепции исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Крысанов И.С. — научное консультирование, редактирование текста рукописи; Ермакова В.Ю. — обзор литературы по теме, сбор и обработка материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанова Вера Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: v.krysanova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Журавлева Марина Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-9198-8661

SPIN-код: 6267-9901

д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва

Крысанов Иван Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

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

Krysanova Vera

Corresponding author

e-mail: v.krysanova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Russia, Krasnogorsk; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Marina Zhuravleva

ORCID ID: 0000-0002-9198-8661

SPIN code: 6267-9901

MD, DrSci, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of internal diseases N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow

Krysanov Ivan

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, Russia, Moscow

Ермакова Викторину 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; Преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

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

Литература / References

1. Российская ассоциация эндокринологов. Проект клинических рекомендаций «Лечение ожирения у взрослых». 2019 [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. Proekt klinicheskikh rekomendatsii «Lechenie ozhireniya u vzroslykh». 2019 (In Russ).] URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/cr_obesity_2019.pdf. Ссылка активна на 19.04.2020
2. World Health Organization Media Centre [Internet]. Obesity and overweight. Fact sheet [updated 03.03.2020; cited 19.04.2020] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Антигипертензивная лига, Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач», Ассоциация клинических фармакологов. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017 г. [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo, Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov, Antipertenzivnaya liga, Organizatsiya sodeistviya razvitiyu dogospital'noi meditsiny «Ambulatornyi Vrach», Assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). Sankt-Peterburg, 2017 (In Russ).] Доступно по: URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 19.04.2020.
4. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. Заболеваемость всего населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть I. — 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 GA, Golubev NA, Tyurina EM, i dr. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2018 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. Chast' I. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya Minzdrava Rossiiskoi Federatsii, FGBU

«Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossiiskoi Federatsii; 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> обращение к ресурсу 19.04.2019.

5. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. Общая заболеваемость всего населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть II. — 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 GA, Golubev NA, Tyurina EM, i dr. Obshchaya zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2018 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya Minzdrava Rossiiskoi Federatsii, FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossiiskoi Federatsii. 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika>, обращение к ресурсу 19.04.2019.

6. Постановление Правительства Москвы от 24 декабря 2019 г. N 1822-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 24 dekabrya 2019 g. N 1822-PP «O Territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v gorode Moskve na 2020 god i na planovyi period 2021 i 2022 godov» (in Russ).] Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/targets/default/card/17.html>. Ссылка активна на 19.04.2020 г.

7. Counterweight Project Team. The impact of obesity on drug prescribing in primary care. *Br J Gen Pract.* 2005;55(519):743—749.

8. Гальченко О.Е., Морозова В.А., Бабаева А.Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени // *Лекарственный вестник.* — 2015. — Т.9. — №2(58). — С.7—17. [Gal'chenko OE, Morozova VA, Babaeva AR. Sovremennye vozmozhnosti primeneniya gepatoprotektorov v lechenii khronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni. *Lekarstvennyi vestnik.* 2015;9(2(58)):7—17. (In Russ).]

Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований

Хохлов А. Л.¹, Полозова Е. А.¹, Комисарова В. А.¹, Чудова Н. В.², Цызман Л. Г.²

¹ — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

² — Совет по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации

Аннотация. Проведение клинического исследования тесно сопряжено с этической обоснованностью, с обеспечением прав и безопасности субъектов, участвующих в них. Только посредством проведения испытаний становится возможно получение достоверных данных для включения в практику новых лекарственных препаратов, которые призваны спасать миллионы жизней. В условиях постоянно развивающейся отрасли клинических исследований наука не стоит на месте, и становится необходимым проведение всё новых и новых исследований: педиатрических, гериатрических, биомедицинских продуктов и исследований, затрагивающих остросоциальные проблемы, и, безусловно, все они сопряжены с определёнными рисками при их проведении. В настоящее время очень актуален вопрос этичности проведения исследований в условиях пандемии COVID-19, когда необходимо принимать быстрые решения в интересах всего человечества, оценивая всевозможные риски, которые они могут за собой повлечь.

Ключевые слова: клинические исследования; риски; этические аспекты; COVID-19

Для цитирования:

Хохлов А.Л., Полозова Е.А., Комисарова В.А., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.61-68. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-61-68

Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials

Khokhlov AL¹, Polozova EA¹, Komisarova VA¹, Chudova NV², Cyzman LG²

¹ — FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Russia, Yaroslavl

² — Ethical Council of the Ministry of Health of Russian Federation

Abstract. Conducting of clinical trials is closely associated with the ethical justification, with ensuring the rights and safety of the subjects participating in them. Only through trials, it becomes possible to obtain reliable data for the inclusion of new drugs in practice, which are designed to save millions of lives. In the constantly developing field of clinical research, science does not stand still and it becomes necessary to conduct more and more new research: pediatric, geriatric, biomedical products and research involving acute social problems, and of course they all involve certain risks during their implementation. The question of the ethics of conducting research in the context of the COVID-19 pandemic is very relevant at the moment, when it is necessary to make quick decisions in the interests of all mankind, assessing all possible risks that they may entail.

Keywords: clinical trials; risks; ethical aspects; COVID-19

For citation:

Khokhlov AL, Polozova EA, Komisarova VA, Chudova NV, Cyzman LG. Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):61-68. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-61-68

Введение

Необходимость клинических исследований не вызывает сомнения, но при их планировании и реализации необходимо разрешить две важные задачи: получение обоснованных доказательств эффективности медицинского вмешательства и отсутствие риска для участников клинического исследования [1].

Основные этические и правовые принципы клинических исследований (КИ), сформулированные в Хельсинской декларации Всемирной ассоциации врачей, принятой на 18-й Генеральной ассамблеей Всемирной ассоциации врачей, декларируют: «обязанность исследователя — защита жизни, здоровья, неприкосновенности частной жизни и достоинства испытуемых» [1].

При решении всех этих проблем неизбежно придётся сталкиваться с определёнными рисками, которые могут быть связаны с любым этапом подготовки и проведения исследований.

За время существования клинических испытаний лекарственных средств были зафиксированы серьёзные и подчас трагические нарушения этики, являющиеся предпосылками к появлению соответствующих нормативных документов, обеспечивающих безопасность субъектов КИ [3—7]. Несмотря на важность данного вопроса и предпринятые меры по защите

прав и обеспечению безопасности субъектов клинических исследований, и в настоящее время всё равно можно столкнуться с нарушениями этики.

В условиях пандемии COVID-19 появились новые неожиданные риски. Актуальными стали вопросы, связанные разработкой новых лекарственных препаратов и вакцин, получением доказательств о новых эффектах при COVID-19 уже зарегистрированных по другим показаниям лекарственных препаратов, организацией работы клинических центров. Рассматривая риски, связанные с этикой проведения клинических исследований, нельзя не отметить глобальную проблему: смещение акцентов от безоговорочного доминирования индивидуального здоровья и прав испытуемых к более полноценному учёту интересов общества и популяций. К основным целям проведения медицинских исследований также добавлены и эпидемиологические причины — понимание развития и эффектов заболевания не только по отношению к испытуемым, но и по отношению к обществу. В связи с этим необходимо обратить особое внимание на правильную организацию и выполнение процедур, связанных с управлением рисками при проведении клинических исследований, при этом этическая составляющая является одна из самых важных. И в этом направлении работы ключевая роль принадлежит этическим комитетам.

Этические комитеты, современное состояние

В настоящее время этические комитеты формируются на междисциплинарной основе из лиц, обладающих опытом и достаточной квалификацией для научной и медицинской информации, а также с опытом применения этических требований, компетентных в вопросах фармакологии, фармакотерапии, использования изделий и материалов медицинского назначения, гражданских прав и свобод [9]. В состав комитета входит нечётное число человек, в том числе мужчины и женщины разных возрастных категорий, представители различных профессий (медики, учёные, а также не относящиеся к ним группы — священнослужители, юристы и др.). Члены этического комитета должны быть хорошо знакомы с культурными и этическими традициями региона, население которого предполагается привлекать к участию в исследовании.

В нашей стране этические комитеты пошли по пути принятия зарубежного опыта и выбрали европейскую модель этических комитетов, которые имеют общественный характер и обладают рекомендательными полномочиями.

Комитеты по этике, занимающиеся вопросами клинических исследований, начали создаваться при крупных медицинских исследовательских центрах в Москве с начала 1990-х гг. Иногда инициаторами их образования были международные фармацевтические компании, проводившие клинические исследования и заинтересованные в создании условий, соответство-

вавших GCP. На данный момент ЛЭК, работающие в крупных больницах, научно-исследовательских центрах, высших учебных заведениях высшего медицинского образования, осуществляют дальнейшее наблюдение за разрешёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации исследованиями, проводимыми на территории, курируемой ими [10].

Помимо локальных, работают комитеты по этике федерального уровня, например, Совет по этике при МЗ РФ, осуществляющий организацию и проведение этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения в целях выдачи заключения об этической обоснованности возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [11]; Этический комитет Министерства здравоохранения Российской Федерации действует для вынесения заключения об этической обоснованности либо об этической необоснованности возможности применения методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и согласования протокола клинической апробации [12]; Российский комитет по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО в пределах своей компетенции осуществляет экспертно-консультативное обеспечение деятельности Комиссии [13].

Министерством здравоохранения Российской Федерации сформирован Состав совета по этике, созданного в целях выдачи заключений об этической обоснованности возможности проведения клинического исследования биомедицинского клеточного продукта [8, 11, 14]. Большую работу в совершенствовании принципов этической экспертизы, формировании «этического мышления врача», образовании в области биоэтики проводит академик РАН Чучалин А.Г. Им создана библиотека по биоэтике, которая является масштабным научным и образовательным проектом. В ряде высших учебных заведений созданы сетевые кафедры ЮНЕСКО, такие как секции кафедры ЮНЕСКО факультета глобальных процессов Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (*заведующий кафедрой профессор Саямов Ю.Н.*). Сетевые кафедры ЮНЕСКО призваны осуществлять научную и образовательную деятельность по проблемам биоэтики, укрепления международного академического сотрудничества по изучению и исследованиям глобальных проблем и возникающих социальных и этических вызовов. Следует подчеркнуть, что для реализации комплекса задач в современных условиях в нашей стране особое значение имеет развитие организационной структуры этических комитетов и системы образования для членов этических комитетов [15]. Необходимость дальнейшего совершенствования ра-

боты этических комитетов в нашей стране отметил *Рогов Е.С.*, независимый эксперт в области GLP/GCP: «Вопрос независимости локальных комитетов стоит остро. Мне видится такая схема. Возможно утвердить общие правила, которые бы принимали комитеты на официальном уровне, с внесением в соответствующий реестр, подтверждая таким образом, что они действуют по единым стандартам, но при этом на принципе независимости. Во всём мире сейчас имеется запрос на этическую экспертизу. Права пациентов — это большая тема, и её острота будет с каждым годом возрастать» [15].

Потенциальные риски, связанные с этической экспертизой клинических исследований

Можно выделить следующие потенциальные риски для здоровья, которые должны рассматриваться и проверяться этическим комитетом: физический ущерб, психологический ущерб, вторжение в личную жизнь, нарушение конфиденциальности, социальные и экономические травмы.

Физический ущерб могут нанести процедуры, предусмотренные протоколом исследования, также же повлиять на здоровье субъектов может побочное действие исследуемого лекарственного препарата.

Вторжение в личную жизнь субъектов является отдельным видом риска, возникающим при скрытом наблюдении за участниками исследования. Для оценки его этичности рассматриваются следующее:

- является ли нарушение частной жизни приемлемым с точки зрения представлений испытуемых;
- является ли исследуемый вопрос таким важным, чтобы вторжение было оправданным;
- может ли исследование быть изменено таким образом, чтобы его можно было проводить без вторжения в личную жизнь субъектов.

При проведении некоторых исследований может потребоваться использование больничных, а также других записей, касающихся субъекта, но при этом исследователь обязан сохранять их конфиденциальность. Нарушение может привести к психологической травме субъекта или создать социальные проблемы: боязнь влияния на репутацию и социальный статус участника исследования. Зоны особой чувствительности — это информация, касающаяся злоупотреблений алкоголем или наркотиками, психических заболеваний, инфицированности ВИЧ, сексуального поведения и др. Поэтому необходимо, чтобы исследовательская команда проявила высокий профессионализм в работе с пациентами с учётом специфики проекта [16].

Для избегания рисков, связанных с этими проблемами, необходимо, чтобы во время процедуры подписания информационного листа пациента/добровольца с формой информированного согласия

врач-исследователь объяснил субъекту, что ему будет обеспечена конфиденциальность, что он может задать любые интересующие его вопросы, что врач-исследователь будет находится с ним на связи круглосуточно по вопросам, касающимся проекта, самочувствия субъекта, и что он может выйти из исследования на любом этапе, не боясь разглашения информации или того, что он может остаться впоследствии без медицинской помощи.

В информационном листке субъекта исследования, согласно нормативным требованиям и СОП спонсора или контрактной исследовательской организации, должна быть включена контактная информация локального этического комитета, так как каждый субъект имеет право получить исчерпывающую информацию, в том числе от членов ЛЭК данного клинического центра.

Также не стоит забывать о рисках, связанных непосредственно с добровольным информированным согласием (согласие информированного пациента/добровольца) [17]. Этот документ гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут осознанно и добровольно принять решение о своём участии или отказе от него в исследовании по данному протоколу. Информированное согласие призвано защищать всех задействованных лиц исследования: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Данный документ подаётся на рассмотрение в НЭК/ЛЭК для того, чтобы удостовериться, что в него включена вся необходимая информация для субъекта. Содержание информационного листа добровольца регламентируется национальными и локальными нормативными документами. А задачей НЭК/ЛЭК является одобрение документа к использованию в исследовании, посредством проведения этической экспертизы с проверкой наличия всей необходимой информации для субъекта клинического исследования, для того чтобы он мог осознанно подойти к вопросу участия в нём.

К информационному листку субъекта клинического исследования должны предъявляться следующие требования:

- информированное согласие подписывают все включённые пациенты перед проведением процедур скрининга (отбора);
- каждый участник до подписания информированного согласия должен быть чётко проинформирован о его целях, возможных побочных эффектах, возможности отказаться от подписания информированного согласия без негативных последствий и обо всех экспериментальных процедурах исследования;
- информированное согласие должно содержать описание прогнозируемых рисков;
- информированное согласие должно содержать

описание потенциальной выгоды для участника исследования (если речь идёт об исследованиях биоэквивалентности — то выгода — это денежное вознаграждение, если это фазовые исследования — то речь идёт о получении терапии и круглосуточного наблюдения за пациентами, включёнными в исследование);

- информированное согласие должно содержать описание всех (особенно экспериментальных) процедур согласно протоколу исследования;
- должно содержаться указание на конфиденциальность информации субъекта;
- должны быть прописаны возможные риски для субъектов, связанные с участием в клиническом исследовании, а также необходимы указания на способы борьбы с последствиями, наличие компенсаций и их размер в случае осложнений и т. д.;
- информированное согласие должно содержать контактные данные лица, ответственного за получения информации об исследовании, права включённого участника исследования, а также куда обращаться в случае любых проблем у испытуемого;
- заявление о том, что участие в исследовании является добровольным, что отказаться от исследования можно в любое время без потери выгоды, так или иначе предназначенной объекту исследования [18].

Если речь идёт о здоровых добровольцах, участвующих в исследованиях биоэквивалентности то, нельзя молчать о существующей проблеме, о появлении новой профессии «доброволец клинического испытания». Итальянские СМИ подняли серьёзную проблему для общества: в связи с кризисом всё больше молодых людей участвуют в тестировании новых лекарственных препаратов, причём многие «работают» на таком поприще годами, не зная сути эксперимента и последствий для собственного здоровья. Фармацевтические компании объясняют это желанием сохранить коммерческую тайну перед конкурентами, но оправдан ли подобный подход, когда речь идёт о здоровье людей [19]? Сами испытуемые охотно делятся с журналистами впечатлениями. Многие утверждают, что начали участвовать в подобных экспериментах из чистого любопытства, а уже после поняли, что на этом можно неплохо заработать. Единственное неудобство — в течение всего периода проведения эксперимента нельзя покидать определённую территорию, что объясняется тем, что для чистоты эксперимента испытуемые должны соблюдать строгую диету, не употреблять пищевые добавки, алкоголь и курить. Как утверждает один из них: «Я уже трижды участвовал в экспериментах, и подал ещё одну заявку, однако на этот раз мне было отказано в связи с моей непригодностью. За две недели эксперимента мой гонорар составлял 3 600 евро» [20].

Во-первых, риски могут связаны с тем, что, если у добровольца возникнут какие-либо жалобы, ухудшение самочувствия, нежелательное явление, он может умолчать об этом с целью получения большей суммы денег, поскольку размер вознаграждения пропорционален участию в клиническом исследовании; особенно остро этот вопрос стоит для четырёхэтапных исследований биоэквивалентности [21].

Во-вторых, руководством по проведению клинических исследований установлен срок, в течение которого не рекомендуется повторно принимать участие в исследовании до полного выведения исследуемого препарата [21].

Не стоит забывать об этих острых проблемах, когда встаёт вопрос о выборе суммы вознаграждения для пациентов, которая должна быть одобрена этическим комитетом, с учётом рисков, которым могут подвергнуться добровольцы в ходе исследования. Этическим комитетам рекомендуется тщательно проверять способы привлечения добровольцев в клинические исследования, для того чтобы не способствовать неосознанному участию добровольцев ради выгоды в исследованиях, в ущерб научным изысканиям и детальному изучению побочных эффектов готовящихся к регистрации и выходу на рынок исследуемых препаратов [22].

При проверке этичности проведения клинического исследования принципиально важно понимать, кто должен будет входить в исследуемую популяцию для данного лекарственного препарата в заявленной лекарственной форме. Существуют уязвимые группы испытуемых, например, дети, гериатрические пациенты, пациенты с ВИЧ/онкологией, женщины репродуктивного возраста.

При проведении клинических исследований с участием детей запрещается убеждать родителей и ребёнка в том, чтобы они приняли решение об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных механизмов. Запрещено привлекать к участию в исследованиях детей, содержащихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также необходимо резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей. При этом согласно Хельсинской декларации согласие ребёнка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей [15].

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью [15].

Гериатрические пациенты — это особая группа пациентов, таких исследований по всему миру проводится очень мало, в нашей стране особое внимание этим пациентам уделяется в российском национально-клиническом гериатрическом центре, на базе данного центра функционирует локальный этический комитет, который тщательно рассматривает и проводит экспертизу предоставляемых документов. Проведение исследования с участием возрастных пациентов уже само по себе большой риск, так как чаще всего это пациенты, у которых есть сопутствующие заболевания, и эти больные могут быть зависимы от мнения родственников [23].

Информация, содержащаяся в информационном листке, должна быть составлена с учётом особенностей возрастной группы исследуемой популяции. Не стоит забывать о высоком риске возникновения СНЯ/СНР у пациентов крайних возрастных групп, а ЛЭК в свою очередь должен принимать во внимание эти вопросы, одобряя проведение такого исследования на базе своего клинического центра.

Клинические испытания проводятся крупномасштабно с вовлечением многих стран и клиник. Появляются проблемы, связанные с тем, что «развивающиеся» страны переносят их в менее развитые, а результаты используют только у себя, так как для «бедных» стран новшества оказываются недоступными даже с экономической точки зрения [1]. Насколько этично сокрытие результатов в рамках мировой необходимости борьбы с серьёзными болезнями? Как сохранить приоритет медицины, основанной на доказательствах, над приоритетами достижения прибыли и развития фармацевтического рынка? Вопросы, касающиеся этики проведения клинических исследований, каждый национальный этический комитет должен рассматривать отдельно, не забывая о человечности и необходимости взаимопомощи в мировом сообществе.

Клинические исследования в условиях пандемии COVID-19

Новый вызов послужил бурному и быстрому развитию научных исследований в области вирусологии, фармакологии, биологии и медицины. На первый план вышли либо уже известные лекарственные препараты, показавшие свою эффективность при предшествующих вспышках коронавирусной инфекции, либо препараты из различных фармакологических групп, которые теоретически могли оказаться эффективными при борьбе с коронавирусной инфекцией. Но далеко не все препараты оказались действенными, а доказательства — иногда противоречивыми. Так, эффективность рекомендуемых в лечении коронавируса инфекционных лекарственных препаратов лопинавир/ритонавир в одном из исследований, выполненном *Bin Cao* (2020 г.) в Китайской народной республике, оказалась недостаточной.

В рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены госпитализированные взрослые пациенты с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2. У пациентов имелись респираторные симптомы и сатурация кислорода 94 % или менее или отношение P_{aO_2}/F_{iO_2} менее 300 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали в отношении 1:1 в группу лопинавира/ритонавира (400 и 100 мг) 2 раза в день на 14 дней в дополнение к стандартной терапии или только в группу стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки рассматривали время до клинического улучшения самочувствия (улучшение на 2 балла по 7-бальной шкале или выписка из госпиталя). Всего 199 пациентов включили в исследование, из них 99 рандомизировали в группу лопинавира/ритонавира и 100 — в контрольную группу. Применение лопинавира/ритонавира не приводило к статистически значимому уменьшению времени до клинического улучшения (коэффициент рисков, 1,24; 95 % доверительный интервал 0,90-1,72). Смертность на протяжении 28 дней достоверно не различалась (19,2 % в основной группе и 25 % в контрольной группе). Доля пациентов, у которых выявляли РНК вируса в различные временные промежутки, также была схожей в той и другой группе. В модифицированном ИТТ-анализе (*англ.* intention-to-treat), лопинавир/ритонавир приводил к сокращению времени клинического улучшения только на 1 день по сравнению с группой стандартной терапии. Терапия лопинавиром/ритонавиром была прекращена у 13 пациентов (13,8 %) в связи с нежелательными явлениями. Сделано заключение, что у госпитализированных взрослых с тяжёлой инфекцией Covid-19 применение лопинавира/ритонавира не имеет преимуществ перед стандартной терапией [25]. Насколько правильно организовано было данное исследование? Не подвергаются ли пациенты, получающие данные препараты, в том числе в рамках проводимых в настоящее время клинических исследований, дополнительному риску?

Особенности обращения лекарственных препаратов в условиях предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций определены Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441. Согласно Постановлению, «допускается государственная регистрация лекарственных препаратов (ЛП) при предоставлении не в полном объёме документов указанных в части 7 статьи 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». Кроме того, данным Постановлением допускается возможность применения лекарственных препаратов в период чрезвычайной ситуации по показаниям, не указанных в инструкции по медицинскому применению. Так, в условиях пандемии появились новые показания для ряда лекарственных препаратов в ходе борьбы с данной инфекцией. Здесь большая роль будет принадлежать врачебным комиссиям медицинской организации и консилиума врачей (пункт 30 Постановления).

Кроме того, в пункте 32 Постановления зафиксировано, что «изучение эффективности применения ЛП осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики в соответствии с протоколом (программой) научного исследования, утверждённым независимым этическим комитетом...».

Создание новых ЛП и вакцин требует гораздо больше усилий, но в условиях пандемии КИ и регистрация должны проводиться в более сжатые сроки при соблюдении качества всех процедур. Согласно Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441 (пункт 4), «допускается государственная регистрация лекарственных препаратов при предъявлении не в полном объёме документов, указанных в части 7 ст. 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». В связи с этим, качеству выполнения клинических исследований и проведения экспертных оценок и принадлежит особое значение.

Становление и бурное развитие клинических исследований проходило главным образом в период, когда все эпидемии миновали. Стандартные операционные процедуры (СОП) большинства клинических центров не предусматривали столь неожиданные явления, как пандемия, а также связанные с ними противопандемические ограничительные мероприятия и карантин. Встал вопрос об этичности продолжения исследований в принципе. Как правильно ответить на вопрос, насколько оправданным является приглашение пациентов в центр и проведение процедур по протоколу для спасения исследования? Кроме того, какие исследования следует продолжать, взвесив все риски «за» и «против» (например, препараты списка ЖНВЛП)? И какие исследования необходимо выполнить с соблюдением минимальных сроков (например, лекарственные препараты для лечения коронавирусной инфекции, а также вакцины)? Каким образом защитить пациентов и добровольцев от возможного инфицирования? Следует ли меры по предупреждению инфекции, в случаях необходимости дополнительных процедур, включить в качестве поправок к протоколу?

В письме Министерства здравоохранения РФ от 27.03.2020 г. «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19» указывается, что «организаторами клинических исследований лекарственных препаратов в сотрудничестве с исследователями и локальными этическими комитетами в интересах участников клинических исследований и с учётом гарантии достоверности данных могут вноситься корректировки в стандартные операционные процедуры. Любые корректировки должны основываться на оценке риска каждого отдельного текущего исследования». В этой ситуации целесообразно рассмотреть использование альтернативных методов мониторинга, расширить возможности взаимодействия с пациента-

ми на дому, принимать меры по минимизации рисков, воздействующих на целостность исследования. В Руководстве по управлению клиническими исследованиями в условиях COVID-19 пандемии, созданной с участием ЕМА и др. европейских структур (Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic Version 1 (20/03/2020)), также даются подробные рекомендации по организации клинических исследований в условиях пандемии. Значимость поддержания высоких стандартов проведения клинических исследований на высоком уровне является приоритетным требованием независимо от новых вызовов [2].

Таким образом, в условия чрезвычайных ситуаций необходимо выступать единым фронтом всем участникам процесса: регуляторам, производителям ЛП, контрактным исследовательским организациям и клиническим центрам. Локальные этические комитеты (ЛЭК) становятся ключевыми структурами по борьбе за спасение исследований. В нестандартных условиях необходимо не только с особой скрупулёзностью рассматривать этичность проведения исследования, но и быстро и со всей ответственностью принимать решения. Например, ускорять сроки рассмотрения документов, оперативно вносить поправки в положение и СОПы ЛЭК, принимать электронные варианты документов, проводить заседания при помощи телекоммуникаций. Создание новых лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции и вакцин также требует принятия оперативных решений в сжатые сроки. Учитывая, что большинство ЛЭКов расположены на территориях медицинских организаций, ограничительные мероприятия и карантин коснулись также и членов этических комитетов. Заседания этических комитетов в ряде случаев стали проводиться в онлайн-режиме, что, к сожалению, пока не нашло отражения в стандартных операционных процедурах большинства ЛЭКов.

Заключение

В настоящее время возрастают требования к этическому сопровождению клинических исследований. Дополнительные риски стали более очевидными в связи с пандемией коронавирусной инфекции. Стоит обратить внимание на следующие проблемы проведения клинических исследований в условиях карантина: организация визитов пациентов, госпитализация здоровых добровольцев/пациентов. Имеют значение также следующие факторы: действия ЛЭКов, создание СОПов НЭК и ЛЭК о действиях в условиях карантина, делегирование полномочий одного ЛЭК другому ЛЭК, мониторинговый план, проблемы с доставкой исследуемого препарата и т. д. Необходимо проработать единую стратегию реализации функций удалённого мониторинга по проектам в целом (официальный запрос от спонсора, договор с поставщиками баз

данных, договор с клиническим центром, если применимо). В этих условиях могут измениться основные документы по проекту: мониторинговый план, планы по безопасности, управлению данными, управлению рисками. Перечисленные факторы должны способствовать дальнейшему развитию удалённого риск-ориентированного мониторинга в нашей стране. Особое внимание должно уделяться подготовке экспертов, входящих в локальные этические комитеты, дальнейшее совершенствование соответствующих образовательных программ.

Вместе с тем научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна противопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании [24]. Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведе-

нию клинических испытаний, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований. Учитывая все вышеописанные риски, связанные с этической стороной проведения исследования, необходимо обеспечить все условия для проведения клинических исследований на самом высоком уровне, с выполнением обязательств как перед пациентами, так и перед обществом, принимая во внимание не только острую необходимость разработки современных лекарственных средств, но и эпидемиологическую обстановку в мире.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

Полозова Елизавета Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8265-1119

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

Комиссарова Виктория Александровна

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

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

Чудова Наталья Валентиновна

ORCID ID: 0000-0002-0788-0675

начальник отдела экспертизы клинических исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

Цызман Любовь Геннадьевна

ORCID ID: 0000-0002-0911-5002

старший аналитик отдела экспертизы клинических исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

Khokhlov Alexander

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Polozova Elizaveta

Corresponding author

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8265-1119

postgraduate student of the Department of clinical pharmacology Yaroslavl state medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Komissarova Victoria

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

postgraduate student of the Department of clinical pharmacology Yaroslavl state medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Chudova Natalia

ORCID ID: 0000-0002-0788-0675

Head of the Department review of clinical research FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Tsyzman Lubov

ORCID ID: 0000-0002-0911-5002

senior analyst of the Department review of clinical research FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Литература / References

1. Миронов П.И. Этическая экспертиза клинических исследований: Хельсинская Декларация-2008. ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа. [Mironov PI. Jetcheskaja jekspertiza klinicheskikh issledovanij: Hel'sinskaja Deklaracija-2008. GOU VPO «Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet Roszdrava», Ufa. (In Russ).]
2. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27.03.2020 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID — 19». [Электронный ресурс]. [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 27.03.2020 «Po-voprosam-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/po-voprosam-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19> Ссылка активна на 02.04.2020.
3. Баскин Ю.Г., Сусленкова Э.Б. Методика проведения натурно-виртуального лабораторного эксперимента // *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. — 2009. — Т.9. — С.3-12. [Baskin JuG, Suslenkova JeB. Metodika provedeniya naturno-virtual'nogo laboratornogo jeksperimenta. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafa*. 2009;9:3-12. (In Russ).]
4. Леонов В.П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных // *Международный журнал медицинской практики*. — 2007. — Т.2. — №4. — С.19-35. [Leonov VP. Oshibki statisticheskogo analiza biomeditsinskih dannyh. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*. 2007;2(4):19-35. (In Russ).]
5. Агеева Н.А. Теоретическое обоснование биоэтики в контексте гуманизма // *Экономические и гуманитарные исследования регионов*. — 2014. — №4. — С.36-41. [Ageeva NA. Teoreticheskoe obosnovanie biojetiki v kontekste gumanizma. *Jekonomicheskie i gumanitarnye issledovaniya regionov*. 2014;(4):36-41. (In Russ).]
6. Ludbrook J, Dudley H. Why permutation tests are superior to t and F tests in biomedical research. *The American Statistician*. 1998;52(2):127-132.
7. Курзанов А.Н. Экспериментальные исследования в ракурсе биоэтики // *Вестник международной академии наук* (Русская секция). — 2007. — №1. — С.7-13. [Kurzanov AN. Jeksperimental'nye issledovaniya v rakurse biojetiki. *Vestnik mezhdunarodnoj akademii nauk* (Russkaja sekcija). 2007;(1):7-13. (In Russ).]
8. Хохлов А.Л., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Правовое регулирование биомедицинских клеточных продуктов // *Медицинская этика*. — 2017. — №1. — С.3-11. [Hohlov AL, Chudova NV, Cyzman LG. Pravovoe regulirovanie biomeditsinskih kletocnyh produktov. *Medicinskaja jetika*. 2017;(1):3-11. (In Russ).]
9. Хохлов А.Л., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Результаты анализа работы совета по этике при Минздраве России // *Медицинская этика*. — 2018. — №2. — С.17-22. [Hohlov AL, Chudova NV, Cyzman LG. Rezul'taty analiza raboty soveta po jetike pri Minzdrave Rossii. *Medicinskaja jetika*. 2018;(2):17-22. (In Russ).]
10. Астахова А.В., Афанасьев В.В. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976 с. [Astahova AV, Afanas'ev VV, et al. Klinicheskaja farmakologija: nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]
11. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.03.2018 «О формировании состава совета по этике». [Электронный ресурс]. [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 02.03.2018 «O formirovanii sostava soveta po jetike». (In Russ).] Доступно по: <https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/037/718/original/DOC005.pdf?> Ссылка активна на 25.12.2019.
12. Положение о Российском комитете по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. [Электронный ресурс]. [Polozhenie o Rossijskom komitete po biojetike pri komissii Rossijskoj Federacii po delam UNESCO [Internet] (In Russ).] Доступно по: <http://www.bioethics.ru/rus/staff/> Ссылка активна на 28.02.2020.
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. N 435н «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) Приложение N 1. Положение об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of July 10, 2015 N 435n «Ob Jetcheskom komitete Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii» (s izmenenijami i dopolnenijami) Prilozhenie N 1. Polozhenie ob Jetcheskom komitete Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71148664/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#frien> ds Ссылка активна на 25.12.2019.
14. Комисарова В.А. Обзор систем национальных этических комитетов в странах зарубежья и России // *Медицинская этика*. — 2020. — Т.8. — №1. — С.65-71. [Komisarova VA. Review of systems of national ethical committees in foreign countries and Russia. *Medicinskaja jetika* 2020;8(1):65-71. (In Russ).]
15. Этика проведения клинических исследований: время острых тем. [Jetika provedeniya klinicheskikh issledovanij: vremja ostryx tem. (In Russ).] Доступно по: <https://gmpnews.ru/2019/11/etika-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-vremya-ostryx-tem/>. Ссылка активна на 02.04.2020.
16. Косарев В.В., Бабанов С.А. Этика биомедицинских исследований: проблемы и решения // *Медицинский альманах*. — 2009. — Т.9. — №4. — С.41-45. [Kosarev VV, Babanov SA. Jetika biomeditsinskih issledovanij: problemy i reshenija. *Medicinskij al'manah*. 2009;9(4):41-45. (In Russ).]
17. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых, Н.Б. Демина [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова и Н. В. Пятигорской. — М.: 2019. [Promyshlennaja farmacija. Put' sozdaniya produkta: monografija # ZhI Aladyшева, VV Beregovyh, NB Demina [i dr.]; pod red. AL Hohlova i NV Pjatigorskoj. Moscow: 2019. (In Russ).]
18. Маккиарини П., Кондратьева Е. Особенности этической экспертизы при планировании и проведении клинических исследований в регенеративной медицине // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. — 2011. — Т. VI. — №4. — С.111-118. [Makkiarini P, Kondrat'eva E. Osobennosti jetcheskoj jekspertizy pri planirovanii i provedenii klinicheskikh issledovanij v regenerativnoj medicine. *Kletocchnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2011;VI(4):111-118. (In Russ).]
19. Sackmann EK, Fulton AL, Beebe D J. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*. 2014;507(7491):181-189.
20. Варакин А.Н. Статистический анализ биологической и медицинской информации: проблемы и решения // *Международный журнал медицинской практики*. — 2006. — Т.2. — №1. — С.35-38. [Varaksin AN. Statisticheskij analiz biologicheskoi i medicinskoj informacii: problemy i reshenija. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*. 2006;2(1):35-38. (In Russ).]
21. Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., и др. «Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов // *Медицинская этика*. — 2018. — №1. — С.26-32. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL., et al. Patient's risk in studies of bioequivalence of highly variable drugs. *Medicinskaja jetika*. 2018;(1):26-32. (In Russ).]
22. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кукес [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова. — М.: 2018. [Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovanij pri sozdanii lekarstvennyh preparatov / AL Hohlov, M Ryska, VG Kukes [i dr.]; pod red. AL Hohlova. Moscow: 2018. (In Russ).]
23. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. — М.: 2019. [Protokoly po obespecheniju bezopasnosti medicinskoj pomoshhi v mnogoprofil'nom stacionare. Klejmenova EB, Jashina LP. Moscow: 2019. (In Russ).]
24. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике / Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. [и др.]. — Москва-Ярославль: «Авер плюс»; 2018. [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike. Gus'kova TA, Hohlov AL, Romanov BK [i dr.]. Moskva-Jaroslavl: «Aver pljus»; 2018. (In Russ).]
25. <https://internist.ru/publications/detail/lopinavir-ritonavir-v-lechenii-koronavirusa-otrishatelnye-rezultaty/>

Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозэмболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации

Груздева А. А.^{1,2}, Хохлов А. Л.¹, Ильин М. В.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

² — ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома

Аннотация. За последние годы стало уделяться особое внимание качеству медицинской помощи больным с фибрилляцией предсердий и профилактике тромбозэмболических осложнений (ТЭО). Появление на российском рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) стало значимым подспорьем для врачей, однако их стоимость накладывает ограничения к применению. Широкомасштабная программа гуманитарной помощи в медицинские организации Российской Федерации (РФ), активная информационная программа со стороны фирм-производителей за последние 1,5 года позволили существенно повысить применение НОАК. В разных регионах складывается разная ситуация по закупкам и частоте применения того или иного антикоагулянта. Анализируя закупки по дополнительному лекарственному обеспечению (ДЛО) по разным регионам РФ, мы видим, что в ряде регионов Центрального федерального округа отдаётся предпочтение дабигатрану, в Северных регионах — ривароксабану. Варфарин имеет высокую ценовую доступность. Получены данные о важной роли генотипа в определении индивидуальной дозы и развитии кровотечений, обусловленных изменением метаболизма варфарина. Фармакогенетический подход позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу. На российском рынке высоко актуально применение дженериков. Также ряд регионов представляет большой интерес как база для проведения клинических исследований лекарственных средств. **Цель.** Проанализировать современное положение по применению антикоагулянтных препаратов с учётом персонализированных подходов к выбору терапии (внедрение фармакогенетического обследования, работы антикоагулянтных кабинетов), клинико-экономической ситуации, оценить предпочтительный выбор антикоагулянта в разных регионах РФ. **Методы.** Анализ реальной клинической практики в РФ, регистров больных, оценка нежелательных явлений антикоагулянтной терапии в данных условиях применения, сопоставление полученных данных с результатами зарубежных исследований. Анализ закупок по ДЛО антикоагулянтов в ряде регионов РФ. Оценка и переработка информации о работе антикоагулянтных кабинетов в регионах РФ. **Результаты и обсуждение.** Проанализирован опыт применения антикоагулянтов. Для уменьшения рисков ТЭО, подбора адекватной антитромботической терапии требуется весь арсенал антитромботических средств — и НОАК, и антагонисты витамина К (варфарин). Внедрение варфарина и появление на российском рынке НОАК способствовало значительному улучшению качества медицинской помощи и улучшению результатов лечения таких больных. Активная информационная работа, внедрение антикоагулянтов в национальные клинические рекомендации и в клиническую практику, реализация государственной поддержки по системе ДЛО позволили существенно повысить частоту применения оральных антикоагулянтов. Вместе с тем, частота применения антикоагулянтов несколько отличается в различных регионах. Наиболее широко применяется варфарин, который имеет высокую ценовую доступность (от 44 до 72,5 % среди всех антикоагулянтов). Частота кровотечений при лечении разными антикоагулянтами достоверно не различается, в среднем 2,8 %. Достижение первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3-5 сутки достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции при подборе дозы варфарина. Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с определённым генотипом (CYP2C9*2/*2, *3/*3, 2/*3, A/A гена VKORC1, одновременным носительством CYP2C9 и VKORC1). Применение фармакогенетического способа дозирования варфарина в клинической практике позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу варфарина, снизить риски нежелательных реакций. Созданная сеть антикоагулянтных кабинетов показала высокую эффективность. Наиболее структурированная служба антикоагулянтных кабинетов развёрнута в Курской области. По ситуации на российском рынке продаж в 2018 году антикоагулянтов ривароксабан занял лидирующее положение среди НОАК, но, учитывая динамику роста продаж апиксабана, высока вероятность, что в ближайшие годы этот НОАК выйдет на первое место. **Заключение.** Персонализированный подход к использованию антикоагулянтов имеет решающее значение для профилактической стратегии тромбозэмболических осложнений.

Ключевые слова: персонализированный выбор антикоагулянта; ривароксабан; дабигатран; апиксабан; варфарин; фармакогенетический подход

Для цитирования:

Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозэмболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. — 2020. — №1. — С.69-79. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-69-79

Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation

Gruzdeva AA^{1,2}, Khokhlov AL¹, Ilyin MV²

¹ — FSBEI HE YaSMU MOH Russia

² — Regional State Healthcare Institution, District Hospital # 1, Kostroma

Abstract. In last years, special attention has been paid in the Russian Federation (RF) to improving medical care for patients with atrial fibrillation (AF) and the prevention of thromboembolic complications (TEC). The appearance on the Russian market of new oral anticoagulants (NOAC) has become a help for doctors, however, their cost imposes restrictions on the use. A humanitarian aid drugs to medical organizations of the RF, an active information program from manufacturers over the past 1.5 years have significantly increased the use of NOAC. In different regions, a different situation arises regarding the procurement and frequency of use of one or another anticoagulant. Analyzing the procurement of additional drug supplies for different regions of the Russian Federation, we see that dabigatran is preferred in a number of regions of the Central Federal District, and rivaroxaban in the Northern regions. The cost of warfarin is low. Data on the important role of the genotype in determining the individual dose and the development of bleeding, which is associated with the metabolism of warfarin, have been obtained. The pharmacogenetic approach allows you to quickly and efficiently choose its dose. The use of generics is highly relevant on the Russian market. Also, a number of regions are of great interest as a basis for conducting clinical trials of drugs. *Aim.* To analyze the current use of anticoagulant drugs taking into account personalized treatment approaches (the implementation of pharmacogenetic examinations and the work of anticoagulation clinics). *Methods.* Analysis of real clinical practice in the Russian Federation, patient registries, evaluation of adverse events in anticoagulation therapy and pharmacogenetic studies. Analysis of anticoagulant purchase under the Drug Reimbursement Program in several regions of the RF. Evaluation of the effect of anticoagulation clinics throughout the RF. *Results.* We analyzed the use of anticoagulants. To reduce the risk of thromboembolic complications and select the appropriate antithrombotic therapy, the entire range of antithrombotic agents is required, including NOACs and vitamin K antagonists (warfarin). The appearance of warfarin and NOACs on the Russian market has significantly improved the quality of medical care and treatment outcomes in these patients. Active awareness raising, the addition of anticoagulants to the national clinical guidelines and to clinical practice, and state support as part of the Drug Reimbursement Program have significantly increased the frequency of anticoagulant use. Nevertheless, the frequency of anticoagulant use varies slightly between regions. Warfarin is the most widely used anticoagulant and has high affordability (from 44 to 72.5 % out of all anticoagulants). The frequency of bleeding does not differ significantly between different anticoagulants, with an average of 2.8 %. A first INR value of ≥ 2.0 after 3-5 days is significantly associated with over coagulation during warfarin dose titration. The rapid achievement of an anticoagulation effect is often associated with a specific genotype (CYP2C9*2/*2, *3/*3 and 2/*3 variants and A/A of the VKORC1 gene, or CYP2C9 and VKORC1 polymorphism). Pharmacogenomics-guided warfarin dosing in clinical practice allows the warfarin dose to be selected in a faster and more effective way and for the risk of adverse reactions to be reduced. The creation of a network of anticoagulation clinics has proven to be highly effective. The most well-structured system of anticoagulation clinics is present in the Kursk Region. Rivaroxaban was the biggest selling anticoagulant out of the NOACs on the Russian sales market in 2018, but given the growth in apixaban sales, it is likely that this NOAC will move into first place in the near future. *Conclusion.* a personalized approach to anticoagulant use is crucial for the prevention of thromboembolic complications.

Keywords: personalized choice of anticoagulant; rivaroxaban; dabigatran; apixaban; warfarin; pharmacogenetic approach

For citations:

Gruzdeva AA, Khokhlov AL, Ilyin MV. Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:69-79. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-69-79

Введение

Распространённость фибрилляций предсердий является серьёзной медицинской и социальной проблемой. По данным анализа ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова кафедры госпитальной терапии № 2, распространённость фибрилляции предсердий (ФП) в популяции РФ составляет 3,2 на 1 000 человек (2017 г.). Расчётное количество пациентов с мерцательной аритмией в РФ составляет около 2,5 млн, в Костромской области около 2 200 человек с ФП (2019 г.). Суммарные затраты, связанные с ФП, в РФ оцениваются в 102,92 млрд руб. в год, половину из них составляют расходы на стационарное лечение [8].

Антикоагулянтные препараты в настоящее время имеют убедительную доказательную базу, что является необходимым условием для их применения в клинической практике. Варфарин зарегистрирован в РФ в конце 2001 г. и сейчас достаточно широко представлен на отечественном фармакологическом рынке [9, 10]. Среди НОАК, к которым относятся дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, на территории Российской Федерации зарегистрированы в настоящее время первые три с торговыми названиями «Прадакса», «Ксарелто» и «Эликвис» соответственно. В настоящее время применение антикоагулянтов в России закреплено включение в национальные клинические рекомендации [11–13],

гармонизированные с международными требованиями, и стандарты медицинской помощи. Применение варфарина, дабигатрана, ривароксабана при ФП регламентируется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1622н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий», приказами МЗ РФ 404 ан, 405 ан от 01.07.2015г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте», приказом МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. № 1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности», клиническими рекомендациями.

С 2011 г. дабигатрана этексилат был зарегистрирован в России по показанию «профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при ФП» [2, 13, 14]. Ривароксабан стал применяться на территории России с 2009 г. по показанию «профилактика тромбоэмболий после больших ортопедических операций на нижних конечностях», с 2012 г. было зарегистрировано новое показание для назначения ривароксабана — «профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения». В 2013 г. МЗ РФ зарегистрирован апиксабан компании «Pfizer».

Препараты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) были включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) Российской Федерации, что обеспечило значительное повышение их доступности за счёт государственной поддержки [15].

За последние годы НОАК нашли широкое применение в РФ, но варфарин по-прежнему остаётся популярным антикоагулянтом. Так, к 2019 году частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) составила 28, 32 и 46 %, соответственно в г. Москве. В Курской области в связи с активным функционированием системы антикоагулянтного контроля частота назначения варфарина составила 72,4 %, НОАК — 27,6 %. В областях Центрального федерального округа (Костромская, Ярославская, Ивановская) — варфарина 58 %, НОАК 42 %.

Одно из важных направлений — создание и регистрация качественных воспроизведённых препаратов. Варфарин относится к одним из наиболее сложных в производстве дженериков [1, 16, 17].

Опыт использования дженериков в мире:

- США — 12 %;
- Япония — 30 %;
- Германия — 35 %;
- Франция — 50 %;
- Англия — 55 %;
- Италия — 60 %;
- Канада — 64 %;
- Россия — 82 %.

На Российском рынке зарегистрировано пять дженериков варфарина, это: Варфарин Никомед, Такеда фарма А/С, Дания; ВАРФАРЕКС, акционерное общество «Гриндекс», Латвия; Варфарин Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия; Варфарин, ООО «Озон», Россия; Варфарин OBL, АО «ФП «Оболенское», Россия. Частота применения дженериков варфарина в России — 82 % [10, 18]. В настоящее время проходят клинические испытания дженериков дабигатрана и ривароксабана, и скоро они появятся на российском рынке.

Анализ типичной клинической практики

В России проведено большое количество observationalных клинических исследований в области антикоагулянтной терапии, такие регистры, как ПРОФИЛЬ (Москва) $n=363$; RAFAC (Москва) $n=1002$; ЛИС-2 (Люберецкий район Московской области) $n=960$; РЕКВАЗА (Рязань) $n=745$. Наибольшее количество исследований пришлось на 2012-2015 гг. (рис. 1).

В РФ с начала 2000-х годов проведено множество наблюдательных программ, исследующих различные аспекты ведения больных с ФП. Получены графики, отражающие динамику применения варфарина и НОАК в амбулаторных условиях и стационарах РФ с начала XXI века. На основании данных большинства регистров среди пациентов можно констатировать низкий уровень применения антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП в 2000-2013 гг. [4, 19, 20]. В рамках проспективного наблюдения амбулаторных пациентов в ведущих медицинских учреждениях применения варфарина можно добиться в 71,4 % случаев, а частоту использования НОАК увеличить до 63,7 %. Передовые стационары добились применения варфарина у 86,7 % больных с ФП, а НОАК — в 31,3 %. Отмечен неуклонный рост частоты применения варфарина и НОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП за последнее десятилетие.

Согласно клиническим рекомендациям проведённых исследований, НОАК являются препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Некоторое увеличение роли НОАК не позволяет в складывающихся условиях уменьшить использование варфарина. Наибольшие усилия требуются для исправления ситуации в амбулаторном звене здравоохранения, в связи с чем крайне актуально расширение службы антикоагулянтных кабинетов, регистрация дженериков НОАК [1, 6, 21, 22].

Попытка оценить приверженность к антикоагулянтной терапии и влияющие на неё факторы была предпринята в рамках регистра ПРОФИЛЬ, который выявил низкую комплаентность — 14,1 % [6, 23, 24].

По данным регистра РЕКВАЗА была отмечена крайне низкая частота назначения антикоагулянтов в амбулаторных условиях — 4,2 %, в том числе вар-

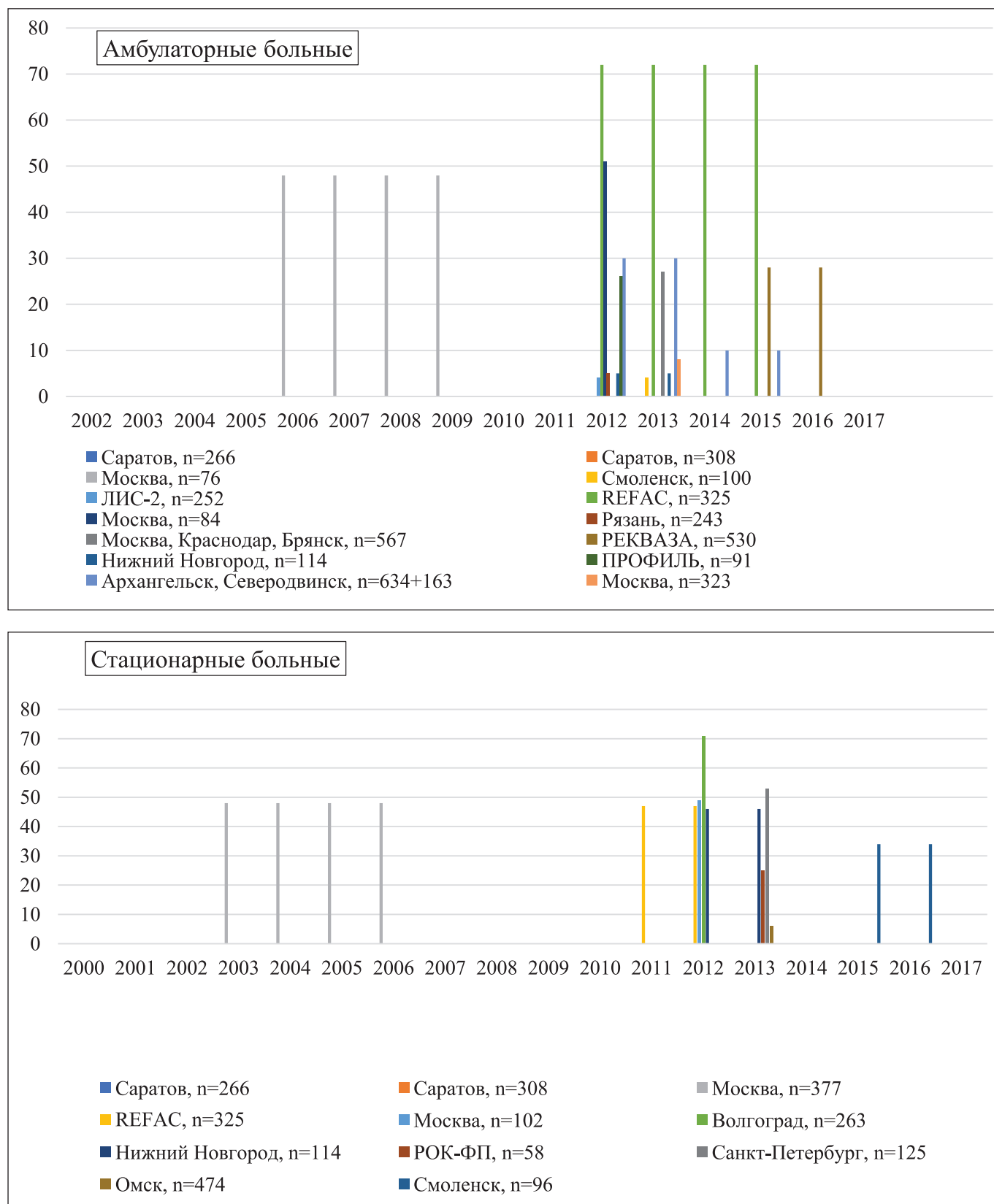


Рис. 1. Динамика частоты назначения варфарина и НОАК больным с ФП по данным отечественных наблюдательных исследований

фарин получали 3,6 % больных с ФП, а дабигатран — 0,6 %. Пациентам с ФП без ИБС антикоагулянты назначались достоверно чаще — 20 %, чем при сочетании ФП и ИБС — 3,7 %; $p=0,002$. При ФП в сочетании с ИБС аспирин назначался достоверно чаще 59,6 %, чем при ИБС без сочетания с ФП (больных — 52,7 %; $p=0,005$). Без антикоагулянтной терапии оказались 33,8 % пациентов [6, 25].

Хронологическую динамику применения антикоагулянтов можно проследить на примере Костромской области (собственные данные, 2016 г.). Проанализировано 250 амбулаторных карт пациентов, умерших от инфаркта миокарда. У 48 человек (19,2 %) имели при жизни ФП (фибрилляцию предсердий). Из них только 3 человека (6,3 %) получали варфарин, 4 (8,3 %) — менее эффективную двойную дезагрегантную терапию (аспирин с клопидогрелем), 33 (68,8 %) получали неэффективную терапию одним аспиринсодержащим препаратом и 8 (16,7 %) вообще не получали АТТ (антитромботической терапии). В 2018 году ситуация улучшилась: из 400 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу ФП, эффективную терапию получали 140 человек (35 %), из них НОАК — 35 (25 %), варфарин с адекватным контролем — 14 (10 %), поступили без АТТ с впервые выявленной ФП 96 (24 %), принимали варфарин без адекватного контроля МНО 88 (22 %), принимали дезагреганты 68 (17 %), не получали АТТ — 8 (2 %).

Регистр кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Ретроспективный анализ 1 624 историй болезни пациентов с ФП (2009-2015 гг.), проспективное наблюдение и терапевтический мониторинг лечения АК на амбулаторном этапе 130 пациентов показал эпидемиологическую ситуацию [8]. Возраст больных составил 73,0 (64,0-79,0) лет, амбулаторные пациенты были статистически значимо старше (74,5 (65,0-80,5) лет против 73,0 (64,0-79,0) лет у больных стационара ($p=0,04$, расчёт по Манну-Уитни). В выборке преобладали женщины — 61,4 %, распределение по полу у амбулаторных и стационарных пациентов статистически значимо не отличалось. Женщины были старше (75,0 (67,0-81,0) лет против 67,9 (60,0-77,0) у мужчин, $p>0,000000$ по Манну-Уитни). По данным, указанным в медицинской документации, у 837 пациентов, медиана длительности существования ФП составила 36 (24-36) мес., а среднее значение — 45,8 мес. (от 0 до 564 мес.).

Продолжая изучать данные регистра больных с ФП в целом, мы проанализировали динамику частоты назначения различных групп антитромботических препаратов за 2009-2015 гг. в условиях поликлиник и стационара (рис. 2). Фактически в амбулаторной практике антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений мерцательной аритмии начали применять с 2012-2013 гг. В условиях стационара можно отметить постоянный (но небольшой) рост частоты использования варфа-

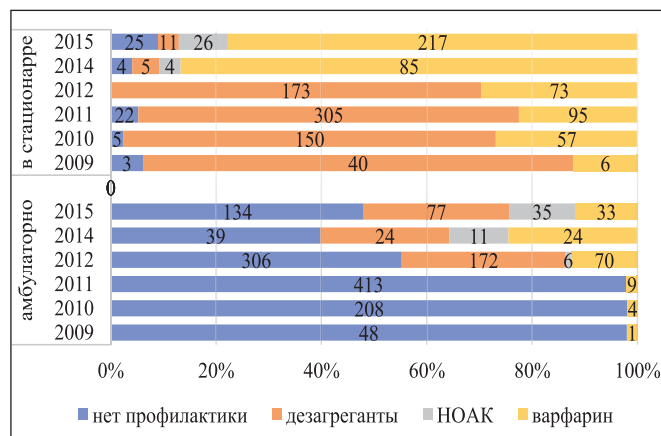


Рис. 2. Динамика назначения препаратов различных групп с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП в 2009-2015 гг.

рина с 2009 г., а НОАК начали применять только с 2014 г. Увеличение частоты применения АК сопровождается значительным сокращением популярности антиагрегантов у больных с мерцательной аритмией.

Нежелательные явления

За последние годы НОАК нашли широкое применение в РФ, но варфарин по-прежнему остаётся популярным антикоагулянтом. Так, к 2019 году частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) составила 28, 32 и 46 %, соответственно в г. Москве. В Курской области в связи с активным функционированием системы антикоагулянтного контроля частота назначения варфарина составила 72,4 %, НОАК — 27,6 %. В областях ЦФО (Костромская, Ярославская, Ивановская) — варфарина 58 %, НОАК 42 %.

В шкалах риска оценки ТЭО и кровотечений много общих позиций, что свидетельствует о необходимости взвешенного подхода к назначению терапии, чёткого контроля во избежание нежелательных явлений. По данным ряда авторов [22, 26] частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих лечебные дозы антикоагулянтов, составляет 2,1 %. Частота кровотечений при лечении разными АК достоверно не различается и составляет 2,8 % при приёме варфарина, 1,6 % — НОАК и 2,2 % — НМГ. Чаще всего встречаются желудочно-кишечные кровотечения (33 %) и гематурия (21 %). Факторы пациента признаются основной причиной кровотечений в 83,7 % случаев, факторы персонала — в 14,0 %, организационные факторы — в 2,3 %. С ошибками использования ЛС были связаны 16 % кровотечений. Сопутствующие заболевания пациента были самой частой причиной кровотечений (63 %). Потенциально предотвратимыми были 35 % кровотечений.

Имеются многочисленные данные о том, что не все кровотечения происходят на фоне чрезмерной гипо-

коагуляции, а только около половины всех геморрагий связаны с высокими значениями МНО [1, 10, 18, 26].

Фармакогенетические исследования

В последние годы получены данные о важной роли генотипа в определении индивидуальной дозы и развитии кровотечений, обусловленных изменением метаболизма варфарина. Носительство варианта Т/Т гена CYP4F2:1297C>T (Val433Met) (rs2108622) приводит к необходимости увеличения дозы варфарина, однако степень влияния данного фермента определяет разницу не более чем в 10—20 % по сравнению с вариантом С/С. Отсутствие статистической значимости между генотипом CYP4F2 и суточной дозой варфарина в рамках исследования «ВАРФАГЕН», вероятнее всего, можно объяснить небольшим числом пациентов-носителей варианта Т/Т [7, 17, 27].

Несмотря на то, что до сих пор нет убедительных доказательств уменьшения числа негативных исходов, объединяющих кровотечения и тромботические осложнения при применении фармакогенетического способа дозирования варфарина, имеются убедительные доказательства, что фармакогенетический подход позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу варфарина. Об этом свидетельствует больший процент пребывания в терапевтическом диапазоне МНО у пациентов с фармакогенетическим подходом к подбору дозы варфарина по сравнению со стандартным.

Основные выводы исследования «ВАРФАГЕН» [28]:

1. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, так как позволяет: быстрее подобрать дозу варфарина с поддержанием целевого уровня МНО; обеспечить стабильный уровень антикоагуляции уже на 1 месяце терапии варфарином.
 2. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина безопаснее стандартного подхода за счёт: уменьшения частоты больших кровотечений за 6 месяцев; снижения частоты кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина (при МНО>4,0) в первый месяц лечения и на протяжении 6 месяцев терапии; уменьшения частоты эпизодов бессимптомного повышения МНО≥4,0.
 3. Преимущества фармакогенетического подхода к подбору дозы варфарина над стандартным проявились у 31,5 % больных, у которых определялись значимые генетические предикторы нарушения чувствительности к варфарину (генотипы *2/*2, *3/*3 или *2/*3 CYP2C9, или генотип А/А VKORC1, или одновременное носительство двух гетерозиготных генотипов CYP2C9 и VKORC1).
- Установлено, что генетическими предикторами являются генотип А/А VKORC1, генотипы CYP2C9*2/*2 или *2/*3 или *3/*3 и отсутствие одновременного носительства вариантов GG VKORC1 и 1*1CYP2C9. Клиническим предиктором является терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения) (табл. 1). Таким образом, быстрые темпы насыщения связаны с носительством генетических полиморфизмов, определяющих значимое нарушение чувствительности к варфарину, а также с сопутствующей терапией амиодароном. Выявление значений МНО≥2,0 на 3-и и 5-е сутки от начала терапии варфарином позволяет клинически предположить генетически обусловленные серьёзные нарушения метаболизма варфарина, что подтверждает высокую значимость забора крови в это время.
- На основании полученных в ходе исследования «ВАРФАГЕН» данных были сформулированы практические рекомендации:
- достижение первого значения МНО≥2,0 на 3—5-е сутки достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО>4,0) при подборе дозы варфарина;
 - быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с генотипом CYP2C9*2/*2, *3/*3 или 2/*3, или генотипом А/А гена VKORC1, или одновременным носительством двух гетерозиготных генотипов CYP2C9 и VKORC1;
 - определение МНО на 3—5-е сутки от начала терапии имеет высокую практическую значимость, так как позволяет, получив значения МНО≥2, уменьшить принимаемую дозу варфарина и тем самым избежать развития в дальнейшем чрезмерной гипокоагуляции.

Таблица 1

Предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО≥4,0) при подборе дозы варфарина

Дискриминантный анализ		
Показатель	F-критерий	p
Генотип А/А VKORC1	14,08	0,0002
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	7,1	0,008
Отсутствие одновременного носительства аллельных вариантов GG гена VKORC1 и аллельного варианта 1*1 гена CYP2C9	6,7	0,01
Генотипы *2/*2, *2/*3 или *3/*3 гена CYP2C9	4,6	0,032

Антикоагулянтные кабинеты

Основной сложностью терапии варфарином для практического здравоохранения РФ является необходимость регулярного лабораторного контроля МНО. С другой стороны, именно лабораторный контроль позволяет определить степень антикоагулянтного действия у конкретного пациента, что бывает важно в случаях развития кровотечения или перед хирургическим вмешательством. Таким образом, учитывая накопленные данные, большой клинический опыт, а также принимая во внимание, что цена варфарина гораздо ниже НОАК, что особенно важно при учете пожизненной терапии, для практического здравоохранения варфарин остаётся основным пероральным антикоагулянтом для постоянного приёма.

В ряде регионов РФ созданы антикоагулянтные кабинеты: Москва (с 2012 г.), Северо-Западный федеральный исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (с 2014 г.), Красноярск (с 2014 г.), Архангельск (с 2015 г.), Воронеж (с 2016 г.), Курская область (с 2012 г.). В Северных регионах антикоагулянтные кабинеты, оснащённые коагулометрами.

Общими задачами кабинет контроля антикоагулянтной терапии являются:

1. Динамическое наблюдение за пациентом, получающим антикоагулянтную терапию;
2. Оценка и коррекция различных модифицируемых факторов. Предикторы геморрагических осложнений терапии антикоагулянтами (АГ, нарушение функции почек и так далее). Оптимизация фармакотерапии;
3. Проведение школ по обучению пациентов с целью выработки у них приверженности к лечению;
4. Создание единого регистра пациентов, получающих пролонгированную терапию НОАК.

Эффективность работы антикоагулянтных кабинетов: количество пациентов с адекватным приёмом варфарина (поддержанием целевого МНО) увеличивается с 38 до 62 %, количество кровотечений снижается с 4 до 1,6 %. Благодаря преемственности в работе между стационаром и антикоагулянтным кабинетом существенно возрастает приверженность к лечению — с 28 до 84 % вместо 14,9 % реальной поликлинической практики.

С 2015 года в Архангельской области внедрён пилотный проект по оптимизации мониторинга показателя МНО в МО Архангельской области (АО) за счёт внедрения в амбулаторное звено антикоагулянтных кабинетов, оснащённых портативными коагулометрами Coaguchek XS Plus [6, 29]. Суть данного проекта — создание ИТ-структуры системы централизованного мониторинга показателя МНО на базе МО АО. Выбраны 10 МО АО, которые ос-

нащены портативными коагулометрами Coaguchek XS Plus объединяемыми на основе WEB сервера на базе головного учреждения с программой ИТ 1 000 для объединения всех антикоагулянтных кабинетов в единую базу (регистр) данных пациентов, получающих АВК. Данный проект создан в рамках Государственной программы «Развитие здравоохранения» в части сердечно-сосудистых заболеваний. Преимущества внедрения антикоагулянтных кабинетов по сравнению с типичной практикой: в 2 раза увеличивает время нахождения в целевом диапазоне с 34 до 70 %; снижает число осложнений и негативных клинических исходов в среднем на 13 %; сокращает количество госпитализаций в среднем на 8 %; в 2 раза увеличивает число сохранённых жизней с 25 до 50, экономический эффект для бюджета АО.

Курская система централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянтные. По результатам одномоментного скрининга в 2012 г. 318 курских пациентов, которые получают варфарин, в необходимом лечебном диапазоне находилось только 34,4 % пациентов, через год — 68 %, а к 2018 году он достиг 80 % [18, 30, 31]. Создана система, охватывающая всю область. Пациент, получающий варфарин, заносится в единую базу данных. Существуют несколько кабинетов по области для ускоренного взятия МНО. Анализы доставляются курьером в единую лабораторию, чтобы показатели были одинаково достоверными. Из лаборатории результаты сразу же передаются в центральную лабораторию, оцениваются компьютерной программой, при отклонении — врачом и в виде смс оповещения передаются пациенту в виде, напр. «Ваше значение МНО 2,3. Продолжите приём варфарина в прежней дозе». Программное обеспечение «Warfarin manager» позволяет в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере; автоматизированную систему оповещения врача и пациента об уровне коагуляции и скорректированной дозе варфарина посредством мобильной связи. Для удобства в мониторинге предусмотрено цветовое выделение пациентов с отклонённым МНО. На каждого пациента ведётся индивидуальная электронная история болезни, в которой помимо текстовых данных содержится индивидуальный график зависимости доза/МНО от времени. Если смс до пациента не дошло, то система сообщает об этом, и врач самостоятельно связывается с пациентом. Через смс оповещения пациентам сообщаются также даты следующей контрольной явки для сдачи анализа [6]. При невозможности пациентом самостоятельно добраться до ФАПа на дом выезжает курьер с коагулометром. Обмен данными с районами области так же посредством интернета и смс.

На основании проведённого клинико-экономического анализа выявлено, что современная система централизованного мониторинга МНО позволя-

ет сохранить минимум 12 жизней в год на каждые 1 000 пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, и обеспечить экономическую выгоду порядка 30 000 000 рублей на это количество пациентов. В соответствие со статьей 38 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» на основании правительства РФ от 27.12.2012 г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения программный комплекс, который лежит в основе работы системы централизованного мониторинга МНО. В ходе технических и клинических испытаний в Курской области качество, эффективность и безопасность программного комплекса полностью подтверждены [4, 30].

С 2015 года система централизованного мониторинга МНО включена в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Использование компьютерных систем для мониторинга МНО включено в ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозов и тромбоэмболических синдромов».

Перспективы применения антикоагулянтов на российском фармацевтическом рынке

Современные антикоагулянтные препараты лишены многих недостатков, присущих антагонистам витамина К [2, 4, 15, 20], что, безусловно, открывает перспективы для их применения. С 2017-2018 гг. фармкомпании начали активно проводить благотворительные акции, осуществляя поставки НОАК в МО; первой компанией, осуществляющей эту деятельность, стал «Беренгер-ингельхайм». Возможность назначения НОАК на стационарном этапе существенно повысила приверженность пациентов терапии. Это прослеживается и по результатам закупок по ДЛО закупочного отдела ДЗ на примере Костромской области, что можно экстраполировать на весь ЦФО. Так, закупки по ДЗ КО за полтора года 2018-2019 гг. составили: ривароксабан 45 упаковок (№ 28), дабигатран 106 упаковок (№ 60), варфарин 141 упаковка (№ 50), апиксабан 0 уп. Всего пациентов с ФП на территории КО порядка 2 200 человек. Таким образом, охват НОАК пациентов с ФП составляет 7 %.

По информации для дистрибьюторов, утвержденной юридическим отделом фирмы «Bayer», ситуация на российском

рынке продаж в 2018 году антикоагулянтов складывалась таким образом (рис. 3). Ривароксабан занял лидирующее положение среди НОАК по объемам продаж, но учитывая динамику роста продаж апиксабана, высока вероятность, что в ближайшие годы этот НОАК выйдет на первое место. Назначение ривароксабана врачами максимально в северных регионах, таких как Ханты-Мансийский АО.

В РФ огромное количество публикаций, интересующих исследования клинические и ретроспективные, рекомендуемых в разных клинических ситуациях разные НОАК [1, 5]. Анализируя закупки по ДЛО по разным регионам РФ, мы видим, что в ряде регионов предпочтение отдается дабигатрану,

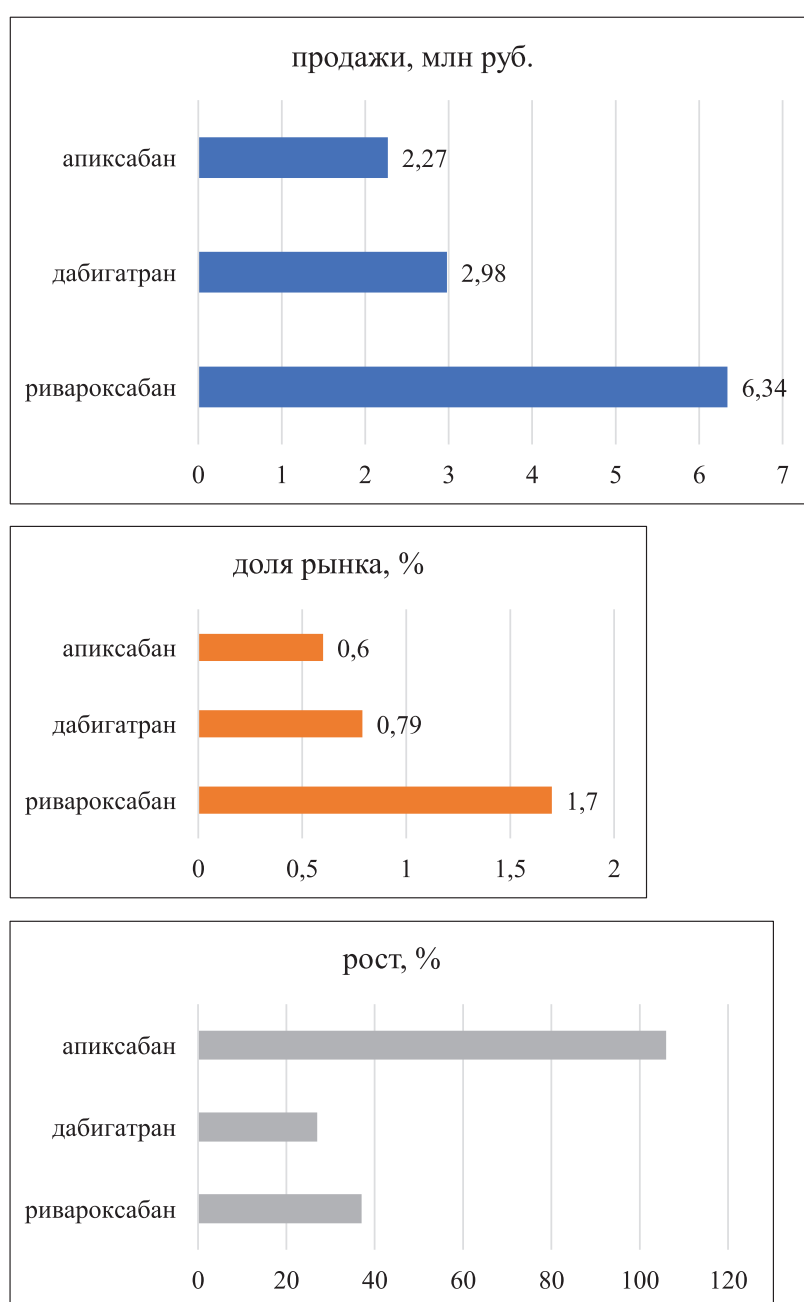


Рис. 3. Ситуация продаж на Российском рынке, 2018 г.

в северных регионах — ривароксабану. В регионах, имеющих активных главных специалистов кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, уделяющих большое внимание профилактике ТЭО, открываются и развиваются антикоагулянтные кабинеты.

Структура рынка КИ по терапевтическим областям за 2018 год показала, что третье место у кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с 21 разрешением. В структуре распределения по терапевтическим областям локальных исследований дженериков и биоаналогов, а также исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров третий год подряд лидирует кардиология и ССЗ, на этот раз с 18 новыми исследованиями [32].

По данным ОАКИ соседняя с Костромской Ярославская область, имеющая приближенную численность населения, находится на втором месте по проведению клинических исследований. Костромская область является одним из возможных интересных клинических баз клинических исследований препаратов.

Выводы

Создание российских регистров позволяет проанализировать ситуацию, сравнить с мировым опытом, улучшить качество медицинской помощи больным с ФП по профилактике ТЭО. Для достижения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии необходим весь арсенал антитромботических средств — и НОАК, и антагонисты витамина К (варфарин), поскольку это разнообразие позволяет персонализированно подойти к каждому пациенту. В Российской Федерации созданы необходимые условия для эффек-

тивного и безопасного применения антикоагулянтных препаратов, что способствует росту частоты их применения с учётом медицинских показаний. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, так как позволяет быстрее подобрать дозу варфарина с поддержанием целевого уровня МНО. Активное внедрение антикоагулянтных кабинетов с созданием регистра больных является важным направлением в лечении больных с мерцательной аритмией. Создание общей ИТ-системы по контролю МНО позволяет охватывать и контролировать всех пациентов региона, проводить персонализированную терапию. Создание и внедрение дженерических препаратов так же несёт важное стратегическое значение для профилактики ТЭО. По данным ОАКИ, соседняя с Костромской Ярославская область, имеющая приближенную численность населения, находится на втором месте по проведению клинических исследований. Костромская область является одним из возможных интересных клинических баз клинических исследований препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Груздева А.А. — разработка концепции и структуры исследования, анализа и интерпретацию данных, написание статьи; Хохлов А.Л. — разработка концепции и структуры исследования, внесение принципиальных изменений, одобрение окончательной версии статьи; Ильин М.В. — значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание текста статьи и внесение принципиальных изменений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Груздева Анна Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0779-7003

кафедра терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль;
к. м. н., заведующая кардиологическим отделением ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Ильин Михаил Витальевич

ORCID ID: 0000-0001-6278-374X

д. м. н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Gruzdeva Anna

Corresponding author

e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0779-7003

Assistant of the Department of Prof. E.N. Dormidintov Faculty of Internal Medicine FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Ph.D., Head of the cardiology Department Regional State Healthcare Institution, District Hospital # 1, Kostroma

Khokhlov Alexander

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

MD, Professor, head of the Department of clinical pharmacology FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Ilyin Mikhail

ORCID ID: 0000-0001-6278-374X

MD, Associate Professor, head of the Department of Prof. E.N. Dormidontov Faculty of Internal Medicine FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью // *Медицинский алфавит. Кардиология*. — 2018. — Т.2. — №16(353). — С.6-14. [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety. *Meditsinskii alfavit*. 2018;2(16(353)):6-14. (In Russ).]
2. Материал для специалистов здравоохранения по данным аудита IQVIA: розница/госпитальный/льгота, в стоимостном выражении, в оптовых ценах, DLO/RLO, апрель 2019. PP-XAR-RU-0168-1. Ксарелто® — лидер среди прямых пероральных антикоагулянтов в России. [Material dlya spetsialistov zdravookhraneniya Po dannym audita IQVIA: roznitsa/gospital'nyi/lgota, v stoimostnom vyrazhenii, v optovykh tsenakh, DLO/RLO, aprel' 2019. PP-XAR-RU-0168-1. Ksarolto® — lider sredi pryamykh peroral'nykh antikoagulyantov v Rossii. (In Russ).]
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. 2016. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu KhSN. 2016. (In Russ).]
4. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. 2012. [Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKH. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdij. 2012. (In Russ).] Электронный портал scardio.ru [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2012. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf
5. Резолюция Совета Экспертов. К вопросу о безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия в повседневной клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.146. — №6. — С.164—166. [Expert Board Resolution. Concerning the safety of the direct oral anticoagulants in routine care. *Russ J Cardiol*. 2017;146(6): 164—166 (In Russ).] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-164-166
6. Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.13. — №7. — С.36-40. [Sokolova AA, Tsarev IL, Napalkov DA, Sulimov VA. Antikoagulyantnaya terapiya u patsientov s fibrillyatsiei predserdij: sostoyanie problemy v rutinnoi klinicheskoi praktike. *Trudnyi patsient*. 2015;13(7):36-40. (In Russ).]
7. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a metaanalysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
8. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров // *РМЖ*. — 2017. — Т.23. — №3. — С.116-126. [Melekhov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. The dynamics of application of anti-thrombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. *RMJ*. 2017;23(3):116-126. (In Russ).] DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126
9. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Шикота А.М., Ялымов А.А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбозов // *РМЖ*. — 2011. — №26. — С.1648. [Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Shchikota AM, Yalymov AA. Mesto Varfarina v lechenii i profilaktike tromboembolij. *RMJ*. 2011;(26):1648. (In Russ).] Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_Varfarina_v_lechenii_i_profilaktike_tromboembolij/#ixzz5tyKrJnOc (In Russ).] Ссылка активна на 24.03.2020.
10. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — № 2. — С.40-43. [Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakoepidemiologiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):40-43. (In Russ).]
11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т.58. — №6S. — С.8-158. [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ).] DOI:10.18087/cardio.2475
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фи-

- брилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu fibrillyatsii predserdij. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKH. 2012. (In Russ).]
13. Фоякин А.В. Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2015. — Т.7. — №4. — С.116-120. [Fonyakin AV. Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):116—120. (In Russ).] DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-116-120
14. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-986. DOI: 10.1160/TH16-05-0403
15. Казаков А.С., Астахова А.В., Лепакхин В.К. Ривароксабан — риск развития нежелательных реакций взаимодействия // *РМЖ. Клиническая фармакология и лекарственные средства*. — 2014. — №2 — С.31-36. [Kazakov AS, Astakhova AV, Lepakhin VK. Rivaroxaban: the risk of development of undesirable reactions of interaction. *RMJ. Klinicheskaya farmakologiya i lekarstvennye sredstva*. 2014;(2):31-36. (In Russ).]
16. Организация АНО «Национальное интернет общество специалистов по внутренним болезням». [Organizatsiya ANO «Natsional'noe internet obshchestvo setsialistov po vnutrennim boleznyam». (In Russ).] www.list-org.com/company/6598380
17. Оценка медицинских технологий: международный опыт / под ред. В.И. Стародубов, И.Н. Каграманян, и др. — М.: — Ассоциация международных фармацевтических производителей; 2012. [Ocenka medicinskih tekhnologij: mezhdunarodnyy opyt / Ed by V.I. Starodubov, I.N. Kagramanyan, et al. Moscow: AIPM; 2012. (In Russ).]
18. Хруслев М.В., Ройтман Е.В. Оценка терапевтической эффективности варфарина производства ЗАО «КАНОНФАРМА ПРАДАКШЕН» (РОССИЯ) // *Архив внутренней медицины*. — 2014. — Т.15. — №1. — С.30-32. [Khruslov MV, Roitman EV. Otsenka terapevтической effektivnosti varfarina proizvodstva ZAO «Kanonpharma production» (RUSSIA). *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014;15(1):30-32. (In Russ).] DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-30-32
19. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования «АПОЛЛОН»). *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.147. — №7. — С.105-110. [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (cohort study «APOLLON»). *Russ J Cardiol*. 2017;147(7):105-110. (In Russ).] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
20. Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
21. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.13. — №4. — С.8-10. [Korennova OYu, Mal'tsev SN, Petrenko AV, Bulakhova EYu. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. *Trudnyi patsient*. 2015;13(4):8-10. (In Russ).]
22. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатев В.С., и др. Культура безопасности лекарственной терапии. — Ярославль: Ремдер; 2011. [Khokhlov AL, Yavorskii AN, Ignat'ev VS, et al. Kul'tura bezopasnosti lekarstvennoi terapii. Yaroslavl': Remder; 2011. (In Russ).]
23. Жиленко А.В., Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: двухлетнее когортное исследование // *Медицинский совет*. — 2017. — №11. — С.8-11. [Zhilenko AV, Sokolova AA, Tsarev IL, Napalkov DA. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a two-year cohort study. *Meditsinskii sovet*. 2017;(11):8-11. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-11
24. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №6. — С.625-630. [Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova

AV. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(6):625-630. (In Russ).]

25. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВаскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №4. — С.366-377 [Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of CARDIOVASCULAR DISEASES, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(4): 366-377. (In Russ).]

26. Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, дозы антикоагулянтов // *Клин фармакол тер.* — 2018. — Т.27. — №5. — С.23-29. [Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Causes of hemorrhagic complications in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;27(5):23-29. (In Russ).] DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29

27. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. / Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. // *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1821-30. DOI: 10.1001/jama.2010.1543.

28. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для оптимизации антитромботической терапии. Пособие для врачей. Крочаева Е.С. и др. — М.: Издательская группа «Дуэт»; 2015 [Issledovanie farmakogenetiki varfarina i klopidozrela dlya optimizatsii antitromboticheskoy terapii. Posobie dlya vrachej. Kropacheva ES, et al. Moscow: Izdatel'skaya

gruppa «Duet»; 2015 (In Russ).] Доступно по: https://www.dna-technology.ru/files/images/varfarin_klopidozrel.pdf. Ссылка активна на 24.03.2020.

29. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шапков А.А., Карпунов А.А. Клинико-экономическое обоснование создания системы централизованного лабораторного мониторинга безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии в Архангельской области // *Лабораторная служба*. — 2018. — Т.7. — №2. — С.56-62. [Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Shapkov AA, Karpunov AA. Clinical and economic substantiation of the creation of a system of centralized laboratory monitoring of the safety and efficacy of anticoagulant therapy in the Arkhangelsk region. *Laboratornaya sluzhba*. 2018;7(2):56-62. (In Russ).] DOI: 10.17116/labs20187256-62

30. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Синицын А.А. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения Варфарином // *Consilium medicum*. — 2013. — Т. 15. — №5. — С.76-78. [Khruslov MV, Ukhanova IYu, Lobachev VI, Sinitsyn AA. Sistemy tsentralizovannogo monitoringa mezhdunarodnogo normalizovannogo otnosheniya kak effektivnyi metod kontrolya lecheniya Varfarinom. *Consilium medicum*. 2013;15(5):76-78. (In Russ).]

31. Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю., Егорчева Ю.С. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесенного венозного тромбоза // *Флебология*. — 2013. — №4. — С.52-56. [Khruslov MV, Lobachev VI, Ukhanova IYu, Egorcheva IuS. The effectiveness of centralized monitoring the international normalized ratio in the patients treated with warfarin after deep venous thrombosis. *Flebologiya*. 2013;(4):52-56. (In Russ).]

32. АОКИ Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Информационно-аналитический бюллетень. № 18. Итоги 2018 года. Москва 2019. [AOKI Assotsiatsiya organizatsii po klinicheskim issledovaniyam. Informatsionno-analiticheskii byulleten'. № 18. Itogi 2018 goda. Moscow. 2019. (In Russ).]

Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов

Ромодановский Д. П.¹, Хохлов А. Л.²

¹ — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия, Москва

² — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Аннотация. Прогнозирование результатов исследования биоэквивалентности является актуальной и важной задачей при разработке протоколов клинических исследований биоэквивалентности. *Цель работы:* разработать алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. *Материалы и методы:* проведён анализ основных факторов, сопряжённых с проведением исследований биоэквивалентности, на данных 290 исследований биоэквивалентности; охарактеризована информативность факторов и определены соответствующие баллы (прогностические коэффициенты) каждой градации каждого фактора; разработана прогностическая таблица и алгоритм расчёта прогноза; выполнен анализ чувствительности и специфичности разработанного прогностического алгоритма в сравнении с контрольной выборкой (данные 65 исследований биоэквивалентной из открытых источников). Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics v. 25 и Microsoft Office Excel 2016. *Результаты.* Описаны результаты выполненных анализов по определению информативных факторов различными методами оценки. Приведены уравнения для выполнения соответствующих расчетов. Показаны ключевые и наиболее информативные признаки, на основании которых создана прогностическая таблица и разработан алгоритм прогноза. Представлены результаты анализа чувствительности и специфичности алгоритма прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности. *Заключение:* разработан алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. Алгоритм показал высокие значения чувствительности и специфичности, а также низкий процент ошибок.

Ключевые слова: биоэквивалентность; прогноз результатов; информативные факторы

Для цитирования:

Ромодановский Д.П., Хохлов А.Л. Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.80-99. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-80-99

The ability to predict the results of bioequivalence studies based on a consistent statistical analysis of informative factors

Romodanovsky DP¹, Khokhlov AL²

¹ — Scientific Center for Expertise of Medical Devices Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation, Russia, Moscow

² — Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Russia, Yaroslavl

Abstract. Predicting the results of bioequivalence studies is an urgent and important task in developing protocols for clinical studies of bioequivalence. *Objective:* to develop an algorithm for predicting bioequivalence results based on factors with a sufficient degree of informativeness. *Materials and methods:* the analysis of the main factors associated with conducting bioequivalence studies on the data of 290 bioequivalence studies; the informativeness of the factors is characterized and the corresponding points (prognostic factors) of each gradation of each factor are determined; a forecast table and forecast calculation algorithm have been developed. The sensitivity and specificity of the developed prognostic algorithm compared with the control sample (data from 65 bioequivalent studies from open sources). Statistical processing performed using SPSS Statistics v. 25 and Microsoft Office Excel 2016. *Results:* The results of the analysis performed to determine the informative factors by various assessment methods described. Equations are given for performing the corresponding calculations. The key and most informative features are shown, on the basis of which a forecast table is created and a forecast algorithm is developed. The results of the analysis of the sensitivity and specificity of the algorithm for predicting the results of bioequivalence studies are presented. *Conclusion:* an algorithm and a calculator for predicting the results of bioequivalence based on factors with a sufficient degree of information content have been developed. The algorithm showed high values of sensitivity and specificity, as well as a low percentage of errors.

Keywords: bioequivalence; prediction of results; informative factors

For citation:

Romodanovsky DP, Khokhlov AL. The ability to predict the results of bioequivalence studies based on a consistent statistical analysis of informative factors. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):80-99. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-80-99

Введение

Прогнозирование результатов исследования биоэквивалентности является актуальной и важной задачей при разработке протоколов клинических исследований биоэквивалентности.

Известно, что успех исследования биоэквивалентности зависит от правильного статистического планирования биоаналитического исследования [1]. Существует прямая связь между количеством субъектов, включённых в исследование, внутрииндивидуальной вариабельностью лекарственных препаратов и мощностью исследования. Чем выше внутрииндивидуальная вариабельность исследуемых препаратов, тем больше количество субъектов исследования требуется для достижения адекватной мощности результатов исследования [2].

Поэтому при планировании исследований биоэквивалентности в настоящее время принято опираться на данные ранее проведённых исследований, а именно на значения внутрииндивидуальной вариабельности, с помощью которых можно спрогнозировать требуемый объём выборки [2].

Вместе с тем, известны случаи, когда для некоторых лекарственных препаратов либо не удаётся подтвердить биоэквивалентность в фармакокинетических исследованиях, либо для этого требуются чрезмерные затраты на проведение исследования, даже с учётом возможности их сокращения путём использования повторного дизайна исследований. В таких случаях, проводят либо исследования по фармакодинамическим конечным точкам, либо исследования терапевтической эквивалентности [3].

Например, в «Orange book» Американского регулятора обращения лекарственных средств имеется перечень зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых имеются доказательства биоэквивалентности, или такие данные отсутствуют. Согласно данным 2020 года, для 12 лекарственных препаратов биоэквивалентность не была подтверждена [4]. В этот перечень вошли препараты со следующими международными непатентованными наименованиями (метилтестостерон, циклоспорин, эритромицин, эстрадиол, фенофибрат, габапентин, изотретионин, метилфенидат, пропранолол, дилтиазем, топирамат, пропилтиоурацил). Стоит отметить, что большинство из этих препаратов были в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, для которых предъявляются более строгие требования к доказательству биоэквивалентности [5].

Спрогнозировать результаты фармакокинетического исследования опираясь только на данные внутрииндивидуальной вариабельности, с достаточной степенью точности не представляется возможным. В связи с этим, важной задачей является поиск новых прогностических факторов, которые могли бы с приемлемой чувствительностью и специфичностью

прогнозировать результат исследований биоэквивалентности. Отрицательный прогноз, будет говорить о нецелесообразности проведения сравнительного фармакокинетического исследования в пользу выбора проведения сравнительного исследования по фармакодинамическим точкам или терапевтического исследования биоэквивалентности.

Цель работы — разработать алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Для моделирования прогноза выбрана последовательная процедура распознавания образов, основанная на поэтапном раздельном определении прогностической значимости признаков через оценку их информативности в отношении требуемого конечного результата, расчёте прогностических коэффициентов и создании прогностической таблицы по типу патометрического анализа, известного в клинической практике метода дифференциальной диагностики заболеваний [6].

Для достижения поставленной цели было необходимо определить основные факторы-признаки, сопряжённые с проведением исследований биоэквивалентности; охарактеризовать их информативность и присвоить каждой градации фактора соответствующие баллы; разработать прогностическую таблицу основных факторов, влияющих на результаты исследований биоэквивалентности; провести анализ чувствительности и специфичности разработанного прогностического алгоритма.

Материалы и методы исследования

Определение основных факторов связанных с результатами исследований биоэквивалентности было проведено по данным результатов 290 исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов, прошедших экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. В 252 исследованиях были достигнуты 90 % доверительные интервалы, укладывающиеся в установленный диапазон 80,00-125,00 %, и в 38 исследованиях — границы 90 % доверительных интервалов выходили за рамки указанного диапазона. Таким образом, были сформированы две группы наблюдений (А и В): «эквивалентные» и «неэквивалентные».

По каждому исследованию сформированы факторы, которые могут повлиять на прогноз результатов исследований биоэквивалентности. Нормальность распределения признаков в группах наблюдений определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, различия по каждому признаку рассчитывались с помощью критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Мана-Уитни в случае распределения отличного от нормального. Для обоснования включения ряда факторов применяли метод корреляционного анализа.

Для наиболее значимых признаков определены значения информативности по формуле Кульбака в модификации Гублера Е.В. Факторы с низкой информативностью были подвергнуты многофакторному анализу с целью извлечения объединённых факторов и оценкой их информативности.

Факторы со значением информативности более 0,5 включены в прогностическую таблицу, в которой для каждого фактора определены интервалы значений и соответствующие им прогностические коэффициенты (баллы). Пороги для принятий решений определены по методу последовательного статистического анализа Вальда А. исходя из значений ошибок I и II рода, принятых в исследованиях биоэквивалентности.

Проверка чувствительности и специфичности были выполнены на обучающей выборке из 290 проанализированных исследований и контрольной выборке из результатов 65 исследований, определённых при случайном поиске по данным литературы.

Результаты и обсуждение

По результатам исследований биоэквивалентности мы выделили 26 факторов-признаков: длительность забора крови; количество точек забора крови; период отмывки; общее количество субъектов; количество мужчин; количество женщин; аналитический метод; нижний предел количественного определения аналитического метода (НПКО); максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов; площадь под кривой «концентрация-время» в ин-

тервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества (AUC_{0-t}) Т и R; время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) Т и R; коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; категория лекарственного препарата (ЛП) (обычные ЛП, высоковариабельные ЛП, ЛП с узким терапевтическим диапазоном, ЛП аналоги эндогенных соединений, высоковариабельные и с узким терапевтическим диапазоном, высоковариабельные аналоги эндогенных соединений); наличие статистически значимых половых различий; класс биофармацевтической классификационной системы (БКС); лекарственная форма (немедленное или модифицированное высвобождение); нижняя граница (НГ) 90 % доверительного интервала (ДИ) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; верхняя граница (ВГ) 90 % ДИ $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; точечная оценка (point estimate (PE)) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} .

Достоверность отличий в группах А и В, по каждому фактору оценивали по критерию Манна-Уитни, т. к. распределение в большинстве случаев отличалось от нормального, согласно критерию Колмогорова-Смирнова, кроме факторов «НГ 90 % ДИ AUC_{0-t} » и «РЕ $C_{\max}$ », для которых в обеих группах значения переменных достаточно хорошо подчинялись нормальному распределению (табл. 1). Для данных факторов отсутствовали статистически значимые различия и при применении критерия Манна-Уитни, и критерия Стьюдента ($p > 0,05$).

Статистически значимо различающиеся факторы были включены в анализ оценки информативности (6 факторов).

Таблица 1

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
Длительность забора крови	А	<0,0001	0,612
	В	<0,0001	
Количество точек	А	<0,0001	0,563
	В	0,2	
Период отмывки	А	<0,0001	0,970
	В	<0,0001	
Количество субъектов	А	<0,0001	0,225
	В	<0,0001	
Количество мужчин	А	<0,0001	0,474
	В	<0,0001	
Количество женщин	А	<0,0001	0,045
	В	<0,0001	
Аналитический метод	А	<0,0001	0,957
	В	<0,0001	

Таблица 1 (продолжение)

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

НПКО	A	<0,0001	0,644
	B	<0,0001	
$C_{\max}$ T	A	<0,0001	0,483
	B	<0,0001	
$C_{\max}$ R	A	<0,0001	0,411
	B	<0,0001	
AUC_{0-t} T	A	<0,0001	0,675
	B	<0,0001	
AUC_{0-t} R	A	<0,0001	0,591
	B	<0,0001	
$t_{\max}$ T	A	<0,0001	0,745
	B	<0,0001	
$t_{\max}$ R	A	<0,0001	0,877
	B	<0,0001	
CV_{intra} AUC_{0-t}	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
CV_{intra} $C_{\max}$	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
Категория ЛП	A	<0,0001	<0,0001*
	B	<0,0001	
Половые различия	A	<0,0001	0,368
	B	<0,0001	
Класс БКС	A	<0,0001	0,152
	B	<0,0001	
Лекарственная форма	A	<0,0001	0,407
	B	<0,0001	
НГ 90% ДИ $C_{\max}$	A	0,033	0,001*
	B	0,005	
ВГ 90% ДИ $C_{\max}$	A	0,048	0,015*
	B	0,050	
НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	0,2	0,241
	B	0,2	
ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	<0,0001	<0,0001*
	B	0,104	
PE $C_{\max}$	A	0,2	0,666
	B	0,192	
PE AUC_{0-t}	A	0,048	0,092
	B	0,2	

Примечания: НПКО — нижний предел количественного определения аналитического метода; $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ЛП — лекарственный препарат; БКС — биофармацевтическая классификационная система; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (90 % ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; PE — точечная оценка; * — статистически значимо различающиеся факторы.

Также в анализ информативности были включены такие факторы, как:

- * НГ 90 % ДИ AUC_{0-t} , $PE C_{max}$, $PE AUC_{0-t}$, как непосредственно связанные между собой и факторами НГ 90 % ДИ C_{max} , ВГ 90 % ДИ C_{max} , ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t} (коэффициент корреляции составил более 0,7, что говорит о сильной положительной статистически значимой связи (по Спирмену), таблица 2 и факторы;
- * $C_{max} T$, $C_{max} R$, $AUC_{0-t} T$, $AUC_{0-t} R$, $t_{max} T$, $t_{max} R$, длительность забора крови, период отмывки, количество точек забора, количество субъектов, т. к. это ключевые параметры, определяющие фармакокинетику ЛП и крайне важны для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности. Факторы $C_{max} T$, $C_{max} R$, $AUC_{0-t} T$, $AUC_{0-t} R$, $t_{max} T$, $t_{max} R$ были объединены путём нахождения средних — « C_{max} », « AUC_{0-t} » и « t_{max} » за вычетом резко выделяю-

щихся значений, для снижения дублирующих факторов, т. к. значения в подгруппах Т и R очень близки. Факторы C_{max} , AUC_{0-t} и t_{max} также статистически значимо не отличались в группах сравнения А и В, распределение отличалось от нормального (табл. 3).

Как было сказано выше, при построении алгоритма прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности нами выбрана «последовательная прогностическая процедура», позволяющая учитывать вклад того или иного фактора в вероятность того или иного прогноза. Данный подход был предложен Вальдом А. и был модифицирован в работах Гублера Е.В. и Генкина А.А. [6, 7] Разработанный алгоритм вместе с применением меры расчёта информативности Кульбака позволяет решать прогностические задачи и получать результаты в виде таблицы прогностических коэффициентов [8, 9].

Таблица 2

Парные корреляции по Спирмену

		Корреляции					
		НГ 90 % ДИ C_{max}	ВГ 90 % ДИ C_{max}	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	РЕ C_{max}	РЕ AUC_{0-t}
НГ 90 % ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции	1,000	0,358	0,553	0,103	0,809	0,399
	Знач. (двухсторонняя)		0,000	0,000	0,079	0,000*	0,000
ВГ 90 % ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции		1,000	0,212	0,575	0,812	0,471
	Знач. (двухсторонняя)			0,000	0,000	0,000*	0,000
НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции			1,000	0,301	0,439	0,798
	Знач. (двухсторонняя)				0,000	0,000	0,000*
ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции				1,000	0,394	0,786
	Знач. (двухсторонняя)					0,000	0,000*
РЕ C_{max}	Коэффициент корреляции					1,000	0,506
	Знач. (двухсторонняя)						0,000
РЕ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции						1,000
	Знач. (двухсторонняя)						

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка; * — статистически значимые корреляции.

Таблица 3

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
C_{max}	А	<0,0001	0,443
	В	<0,0001	
AUC_{0-t}	А	<0,0001	0,639
	В	<0,0001	
t_{max}	А	<0,0001	0,852
	В	<0,0001	

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} — время достижения максимальной концентрации.

Выбранные 16 факторов были оценены по их информативности. Для чего были определены интервалы значений каждого фактора в группах А и В, а также частоты попадания значений каждого фактора в данные интервалы. Интервалы для каждого фактора определялись исходя из имеющихся значений и их дискурсивного распределения. Для каждого интервала рассчитаны прогностические коэффициенты и информативность.

Частоты (Р) рассчитывались по формуле:

$$P_i = (n_i/N) \times 100$$

где i — интервал значений фактора, n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 N — сумма всех значений фактора в изучаемой группе.

Прогностические коэффициенты (ПК) интервала фактора рассчитывали по формуле:

$$ПК_i = 5 \times \log(PA_i/PB_i)$$

где PA_i и PB_i — частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Информативность (I, мера Кульбака) факторов рассчитывали по формуле:

$$I_i = 5 \times \log \left(\frac{PA_i}{PB_i} \right) \times \frac{1}{2} (PA_i - PB_i)$$

где PA_i и PB_i — частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Стоит отметить, что существуют различные подходы к расчёту прогностических коэффициентов и информативности. В самом простом виде используются фактические частоты РА и РВ (рассчитанные по формуле 1), однако в случае выявления нулевых значений фактора, или значений близких к $\pm\infty$, в некоторых интервалах это приводит к случайным колебаниям частотей.

Для снижения этих колебаний предложены следующие виды сглаживания: методом взвешенной скользящей средней, сглаживание на основе аппроксимации эмпирического распределения нормальным, сглаживание путём замены нулевых значений на значения отличные от 1. Метод аппроксимации распределений, несмотря на трудоёмкость вычисления, по данным Гублера Е.В. не всегда приводит к отысканию аппроксимирующего известного распределения [9]. Поэтому в своей работе мы отказались

от применения данного метода и решили использовать метод экспоненциального сглаживания, встроенный в пакет анализа данных Microsoft Excel.

Экспоненциальное сглаживание применяется для того, чтобы придать самым актуальным данным большего веса за счёт введённого коэффициента ? (константы сглаживания).

Особенность метода экспоненциального сглаживания заключается в том, что в процедуре нахождения сглаженного уровня используются значения только предшествующих уровней ряда, взятые с определённым весом, причём вес уменьшается по мере удаления его от момента времени, для которого определяется сглаженное значение уровня ряда.

Для константы сглаживания наиболее подходящими являются значения от 0,2 до 0,3. Эти значения показывают, что ошибка текущего прогноза установлена на уровне от 20 до 30 % ошибки предыдущего прогноза. Более высокие значения константы ускоряют отклик, но могут привести к непредсказуемым выбросам. Низкие значения константы могут привести к большим промежуткам между предсказанными значениями.

Как правило, чем больше α , тем больше влияние на прогноз. Мы взяли значение $\alpha=0,3$ (30 %), что означает, что остальные 70 % веса распределяются на остальные данные.

Сглаживание путём замены «0» значений проводили по формуле [8]:

$$P_i = (n_i + 1/N + b) \times 100$$

где i — интервал значений фактора;
 n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 N — сумма всех значений фактора в изучаемой группе;
 b — число интервалов фактора.

Сглаживание методом скользящей средней проводили по формуле:

$$P_i = \Sigma(n_i \times W_i) / \Sigma W_i$$

где i — интервал значений фактора;
 n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 W_i — весовой коэффициент (при расчётах использовали коэффициент равный порядковому номеру интервала фактора (i) кратный 3, т. е. определялась сумма трёх значений числа наблюдений помноженных на соответствующие номера интервалов и поделённая на сумму интервалов, скольжение проводили кратно 3 интервалам.

Различные подходы давали разные значения информативности факторов (табл. 4).

Анализ показал, что информативность более — 0,5 (порог информативности) была получена для наибольшего количества факторов (12) при использовании метода сглаживания путём замены «0» значений, наименьшее количество (5) при использовании сглаживания методом скользящей средней взвешенной.

Как видно из таблицы 4, для метода сглаживания скользящей средней взвешенной была продемонстрирована статистическая значимость отличий от средних значений информативности для 4 методов. Таким образом, можно предположить, что данный метод наименее пригоден для построения прогноза, так как статистически значимо отличается от других рассмотренных методов. Аналогичным образом ис-

ключён метод без сглаживания, т. к. статистически значимо отличается от средних значений информативности для 3 оставшихся методов.

Среди оставшихся двух методов наименьшую вариабельность продемонстрировал метод экспоненциального сглаживания. Однако данный метод демонстрировал информативность выше порога только для 9 факторов и не включал такие важные факторы как нижние границы 90 % доверительных интервалов для параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} и длительность забора крови в сравнении с методом замены «0» значений, описанным Гублером Е.В. [9].

Таким образом, для подготовки прогностической таблицы был выбран метод сглаживания путём замены «0» значений, т. к. он демонстрировал высокую

Таблица 4

Информативность факторов

Фактор	Без сглаживания	Сглаживание			Среднее значение 4 методов	Среднее значение 3 методов
		Замена «0» значений	Скользящая средняя взвешенная	Экспоненциальное сглаживание		
Длительность забора крови	0,52	0,69	0,21	0,36	0,48	0,55
Количество субъектов	0,21	0,28	0,06	0,24	0,23	0,28
AUC_{0-t}	0,02	0,44	0,02	0,38	0,40	0,42
НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,79	2,34	0,55	0,35	1,50	2,24
ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,80	2,01	0,74	1,38	1,81	1,83
НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,34	1,20	0,24	0,21	0,78	1,06
ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,29	0,98	0,30	0,68	0,87	0,88
РЕ $C_{\max}$	1,26	1,51	0,83	0,82	1,33	1,45
РЕ AUC_{0-t}	0,66	1,04	0,41	0,61	0,88	0,93
Количество точек	0,26	0,23	0,12	0,19	0,21	0,23
$CV_{intra} AUC_{0-t}$	0,88	0,80	0,52	0,70	0,74	0,80
$CV_{intra} C_{\max}$	0,57	0,70	0,58	0,63	0,72	0,71
Период отмывки	0,01	0,37	0,05	0,20	0,24	0,29
НПКО	0,02	0,44	0,03	0,08	0,23	0,25
$C_{\max}$	0,10	0,52	0,16	0,55	0,48	0,53
$t_{\max}$	0,51	0,72	0,39	0,66	0,70	0,77
Категория ЛП	1,41	1,36	0,28	0,91	1,00	1,24
Вариабельность, %	87,84	74,09	85,67	66,94	71,17	75,53
P по критерию Колмогорова-Смирнова	0,200	0,200	0,140	0,200	0,200	0,170
P в сравнении со средним 4 методов	0,076	0,424	0,008*	0,166	-	-
P в сравнении со средним 3 методов	0,037*	0,781	-	0,077	-	-

Примечания: AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; НПКО — нижний предел количественного определения аналитического метода; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; P — статистическая значимость различий; * — различия рассчитаны с помощью критерия Стьюдента; жирным шрифтом выделены значения информативности, превышающие значение 0,5 (порог информативности).

информативность для наибольшего количества факторов и демонстрировал приемлемую флюктуацию значений. Также данный подход позволил получить прогностические коэффициенты для каждого интервала фактора, что более точно позволяет рассчитывать прогноз.

Таким образом, были определены 12 факторов, обладающих приемлемой информативностью для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности.

Один из ключевых факторов планирования исследований — количество субъектов продемонстрировал низкую информативность, однако, по данным литературы, он является основополагающим критерием достижения необходимой мощности исследования [11, 12]. В связи с чем был выполнен факторный анализ методом главных компонент, всех факторов, которые коррелируют с данным показателем. Факторный анализ показал, что такие факторы, как количество субъектов и внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} , демонстрируют сильную положительную связь и могут быть объединены в единый фактор, с извлечением коэффициента линейной регрессии (табл. 5).

Таблица 5

Матрица компонент факторного анализа

Компоненты	Объединённый фактор
Количество субъектов	0,729
$CV_{intra} AUC_{0-t}$	0,809
$CV_{intra} C_{max}$	0,923

Примечания: Метод выделения факторов: метод главных компонент; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Данный коэффициент можно назвать коэффициентом связи «выборка-вариабельность». Путём проведения анализа линейной регрессии были определены необходимые коэффициенты для уравнения регрессии, и данное уравнение имеет следующий вид:

$$K = N \times 0,03 + CV_{intra} C_{max} \times 0,043 + CV_{intra} AUC_{0-t} \times 0,041 - 2,492$$

где K — коэффициент связи количества субъектов и вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} ;
 N — количество субъектов;
 $CV_{intra} C_{max}$ и $CV_{intra} AUC_{0-t}$ — значения внутрииндивидуальной вариабельности.

Анализ информативности данного объединённого фактора показал информативность по выбранному методу сглаживания — 0,78. Учитывая, что данный фактор демонстрирует приемлемую информативность и позволяет учитывать такой важный показатель как количество субъектов, решили срав-

нить итоговую модель алгоритма прогнозирования с включением данного фактора вместо отдельных факторов $CV_{intra} C_{max}$ и $CV_{intra} AUC_{0-t}$, и без его включения.

Поэтому по итогам анализа информативности были построены две прогностические таблицы 6 и 7, включающие, соответственно 11 и 12 факторов.

Последовательное суммирование прогностических коэффициентов (балов) по каждому из факторов (для вариантов его наличия или отсутствия, либо для отдельных его градаций) приведённых в прогностической таблице, позволяет рассчитать для каждого исхода и для каждого прогнозируемого результата сумму, соотношение которой с величинами прогностических порогов позволяет отнести дифференцируемый случай к тому или иному состоянию (прогнозу) с заданной вероятностью.

В математической статистике подобный подход, когда последовательное накопление информации продолжается до момента достижения порога, предложен Вальдом А. [6]. Он является отличительной особенностью последовательного статистического анализа. Вальд А. показал, что при таком подходе требуется в среднем вдвое меньше информации для принятия решения с определенным уровнем надёжности, чем при обычном «классическом».

В общем случае величины порогов для принятия решения с требуемым уровнем надёжности по Вальду А. в модификации Гублера Е.В. определяют по следующей формуле:

$$\text{Порог } A = 5 \log \frac{1-\alpha}{\beta}$$

$$\text{Порог } B = 5 \log \frac{\alpha}{1-\beta}$$

где α и β — ошибки первого и второго рода.

В исследованиях биоэквивалентности ошибка первого рода (α) связана с риском потребителя (выходом на рынок некачественного препарата) и жестко закреплена на уровне не более 5 %, ошибка второго рода (β) связана с риском производителя — невыход на рынок эквивалентного препарата (не менее 20 %).

Таким образом, для исследований биоэквивалентности прогностические пороги составляют:

- * для порога А (эквивалентный результат) — +3;
- * для порога В (неэквивалентный результат) — -6;

В случае если сумма прогностических коэффициентов по каждому фактору из прогностической таблицы будет равна +3 и выше, то можно судить о высокой вероятности получения эквивалентных результатов в исследовании биоэквивалентности, в случае если сумма будет равна -6 или менее, можно судить о высокой вероятности неэквивалентных результатов.

Таблица 6

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51

4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	РЕ AUC_{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98

Таблица 6 (продолжение)

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
8	Коэффициент связи количества субъектов и вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t}	-1,70	-1,25	1	0,01
		-1,25	-0,80	4	0,35
		-0,80	-0,35	1	0,03
		-0,35	0,10	1	0,02
		0,10	0,55	-1	0,04
		0,55	1,00	0	0,00
		1,00	1,45	-1	0,03
		1,45	1,90	-2	0,05
		1,90	2,35	1	0,01
		2,35	2,80	-4	0,13
		2,80	3,25	-4	0,03
		3,25	3,70	-5	0,09
		ИТОГО			0,78
9	$t_{\max}$, ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82

10	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
11	C _{max} , нг	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечание: ПК — прогностический коэффициент; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; УТД — узкий терапевтический диапазон; АЭС — аналог эндогенного соединения; ФК — фармакокинетика; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка.

Таблица 7

Прогностическая таблица с учётом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51

4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	РЕ AUC_{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98

Таблица 7 (продолжение)

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
8	$CV_{intra} AUC_{0-t}$	1,50	6,50	1	0,01
		6,50	11,50	2	0,08
		11,50	16,50	3	0,30
		16,50	21,50	0	0,00
		21,50	26,50	-1	0,04
		26,50	31,50	-1	0,02
		31,50	36,50	-3	0,15
		36,50	41,50	-3	0,09
		41,50	46,50	-1	0,00
		46,50	51,50	-4	0,07
		51,50	56,50	-4	0,03
		ИТОГО			0,80
9	t_{max} , ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82
10	$CV_{intra} C_{max}$	1,50	6,50	2	0,03
		6,50	11,50	2	0,10
		11,50	16,50	1	0,04
		16,50	21,50	1	0,04
		21,50	26,50	0	0,00
		26,50	31,50	-1	0,01
		31,50	36,50	-1	0,02
		36,50	41,50	-2	0,04
		41,50	46,50	-3	0,11
		46,50	51,50	-4	0,13
		51,50	56,50	-6	0,17
		ИТОГО			0,70

11	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
12	C _{max} , нг	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечания: ПК — прогностический коэффициент; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до t_{max} времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; УТД — узкий терапевтический диапазон; АЭС — аналог эндогенного соединения; ФК — фармакокинетика; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка.

Если же, сумма прогностических коэффициентов находится в пределах установленных порогов (от А до В), то выносят решение: имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок.

Алгоритм принятия решений по разработанным прогностическим таблицам выглядит следующим образом:

Для прогнозирования определяются интересные значения факторов, по таблицам и находится соответствующий интервал, в который попадает данное значения фактора, и определяется соответствующий прогностический коэффициент. В случае если значение попадает в крайние значения верхнего и нижнего интервалов следует использовать крайний верхний или нижний прогностический коэффициент. Например, если коэффициент связи количества субъектов и вариабельности равен -2 или 4, то используются прогностические коэффициенты 1 и -5, соответственно. Процедуру требуется повторить для каждого фактора. Далее необходимо рассчитать сумму полученных прогностических коэффициентов, и в зависимости от полученного значения определить достигнут порог А (эквивалентность) или достигнут порог В (неэквивалентность). В случае нахождения значения суммы прогностических коэффициентов в диапазоне между порогом А и В, то выносят решение: «не информативно» (имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок).

Анализ чувствительности и специфичности разработанного метода по таблице прогнозирования №6 составил соответственно 94 и 87 % для 290 исследований. Для анализа полученные значения, относящиеся к решению «не информативно», рассматривались как отрицательные (неправильные).

Для проверки модели были собраны результаты 65 исследований биоэквивалентности (52 эквивалентных и 13 неэквивалентных) из открытых литературных источников [12—55]. Проведённый анализ чувствительности и специфичности на данной контрольной выборке показал сходные результаты — 92 и 77 %. Анализ на объединённых данных 355 исследований (304 эквивалентных и 51 неэквивалентных) показал результаты — 93 и 84 %.

Анализ чувствительности и специфичности метода по таблице прогнозирования 7 составил соответственно — 92 и 92 % для основной группы, 96 и 77 % для контрольной группы, 93 и 88 % для объединённых данных.

В табл. 8 представлены результаты проверки прогностических таблиц учётом правильных и неправильных ответов № 6.

Таблица 8

Результаты проверки диагностической таблицы

Группы	Число исследова- ний	Ответы (в %)	
		правиль- ные	неправиль- ные
С учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности			
Основная	290	92,7	7,3
Контрольная	65	89,2	10,8
Обе вместе	355	92,1	7,9
С учётом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности			
Основная	290	92,2	7,8
Контрольная	65	92,3	7,7
Обе вместе	355	92	8,0

Результаты проверки модели прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе обеих прогностических таблиц показали высокие значения чувствительности и специфичности. Максимальный процент ошибочных результатов в контрольной группе составил всего около 10 % при использовании прогностической таблицы с учётом коэффициента связи количества добровольцев и внутрииндивидуальной вариабельности. При использовании прогностической таблицы без учёта этого фактора, но с учётом данных по внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} получены более точные прогнозы, процент ошибок по всем группам составил около 8 %.

Более точный прогноз с учётом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности по всей видимости обусловлен, тем фактом, что коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности сами по себе демонстрируют связь между количеством добровольцев и мощностью исследований [2, 11]. Другими словами, факторы внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} уже включают в себя фактор количества субъектов — чем выше вариабельность, тем больше количество добровольцев. В связи с чем включение дополнительного фактора, учитывающего размер выборки, вносит дополнительную погрешность в прогноз результатов исследований биоэквивалентности. Поэтому для получения более точного прогноза можно рекомендовать использовать прогностическую таблицу 7.

Ограничением предлагаемого метода прогноза может являться, то, что 287 из 290 исследований были выполнены с простым перекрестным дизайном, и только 3 исследования с повторным дизайном.

Поэтому данный алгоритм должен использоваться при планировании исследований с простым перекрестным дизайном. Для исследований с повторным дизайном, данный алгоритм может быть также полезен, однако требует проведения дополнительного анализа чувствительности, специфичности и точности прогноза, с включением большого количества результатов исследований с повторным дизайном.

В настоящее время количество исследований с повторным дизайном ограничено т. к., не смотря на привлекательность уменьшения размера выборки, они сопряжены с определёнными трудностями, такими как временные затраты, сложность проведения самого исследования, сложность статистического анализа, более высокая нагрузка аналитической части исследования (большое количество отобранного материала для биоаналитического анализа) и др. Проверка разработанного алгоритма на основе результатов исследований с повторным дизайном будет являться целью последующих исследований.

Таким образом, разработанный алгоритм прогнозирования может использоваться при планировании исследований биоэквивалентности. В построенную модель включены регулируемые факторы (длительность забора крови, количество субъектов), факторы, оцениваемые по данным ранее проведённых исследований (значения $C_{\max}$, $t_{\max}$, CV_{intra} , $C_{\max}$, CV_{intra} , AUC_{0-t}), и планируемые факторы (т. е. ожидаемые границы 90 % доверительных интервалов и значения точечной оценки).

В случае получения отрицательного или неинформативного прогноза следует внести коррекцию в дизайн исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут позволить регистрацию воспроизведённого лекарственного препарата. Например, исследования терапевтической эквивалентности или исследования с фармакодинамическими конечными точками.

Стоит отметить, что данный алгоритм прогнозирования можно модифицировать с учётом накопления дополнительных данных, например, большего количества исследований или путём добавления дополнительных факторов, демонстрирующих достаточную информативность. Среди таких перспективных для анализа факторов могут быть результаты растворения *in vitro* или иные параметры связанные с качеством лекарственных препаратов (однородность дозирования действующего вещества, качественные и количественные различия состава вспо-

могательных веществ и т. д.), которые можно оценить до проведения исследований биоэквивалентности, и тем самым увеличив шансы на положительные результаты исследования.

Выводы

1. Оценены показатели прогностической информативности различных факторов в отношении прогноза результатов биоэквивалентности. Наиболее информативные факторы: нижние и верхние границы 90 % доверительных интервалов для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , значения точечной оценки $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , категория лекарственного препарата, коэффициент связи размера выборки и вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , значения $t_{\max}$, длительность забора крови, значения $C_{\max}$.
2. Разработана прогностическая таблица наиболее информативных факторов со значениями прогностических коэффициентов (балов), сумма которых позволяет оценить прогноз результатов исследований биоэквивалентности.
3. Разработан алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности, который продемонстрировал высокие значения чувствительности (на уровне 90 %) и специфичности (на уровне 80 %) для основной и контрольной выборки исследований биоэквивалентности. Процент ошибочных результатов для основной и контрольной групп составил около 8 %.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов. Ромодановский Д.П., Хохлов А.Л. — придумали и разработали методологию исследования; Ромодановский Д.П. выполнил сбор данных и статистические расчёты, подготовил обзор литературы и описал методологию. Оба автора участвовали в обсуждении результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ромодановский Дмитрий Павлович
 Автор, ответственный за переписку

e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0002-2980-4518

к. м. н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия, Москва

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Romodanovsky Dmitry

Corresponding author

e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0002-2980-4518

CMS, Chief Expert of Division №1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of Centre For Evaluation and Control of Medicinal Products. Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products», Russia, Moscow

Khokhlov Alexander

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

DM, professor, corresponding member of RAS, Head of Department of Clinical Pharmacology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г. и др. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов. — М.: Российская академия наук; 2018. [Khokhlov AL, Ryska M, Kukes VG, et al. Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovaniy pri sozdaniy lekarstvennykh preparatov. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2018. (In Russ).].
2. Arnautov VS, Reikhart DV, Borisov AS. Determination of cohort size for studies of bioequivalence using computer modeling. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(7):812. DOI: 10.1007/s11094-017-1648-6
3. Решение Совета евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza». (In Russ).] Доступно по: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf. Ссылка активна на 08.05.2020.
4. US FDA (2014). Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book), 40th ed. [internet]. [cited 2020 May 08]; Available from: <https://www.fda.gov/media/71474/download>.
5. Тиньков А.Н., Московцева Н.И., Столбова М.В. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после впервые перенесенного инфаркта миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1:5969. [Tinkov AN, Moskovtseva NI, Stolbova MV. Algoritmy prognozirovaniya neblagoprijatnogo techeniya IBS posle vpervye perenesennogo infarkta miokarda. *Modern problems of science and education*. 2013;1:5969. (In Russ).].
6. Вальд А. Последовательный анализ. — М.: Физматлит; 1960. [Vald A. Posledovatel'nyj analiz. Moscow: Fizmatlit; 1960. (In Russ).].
7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических методов статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина; 1973. [Gubler EV, Genkin AA. Primenenie neparametricheskikh metodov statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah. Leningrad: Medicina; 1973. (In Russ).].
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1970. [Gubler EV. Vychislitel'nye metody raspoznavaniya patologicheskikh processov. Leningrad: Medicina; 1970. (In Russ).].
9. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — Л.: Медицина; 1990. [Gubler EV. Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. Leningrad: Medicina; 1990. (In Russ).].
10. Chow S, Wang H. On sample size calculation in bioequivalence trials. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28:155-169. DOI: 10.1023/A:1011503032353.
11. Ring A, Lang B, Kazaroho C, Labes D, et al. Sample size determination in bioequivalence studies using statistical assurance. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(10):2369-2377. DOI: 10.1111/bcp.14055
12. Zakeri-Milani P, Ghanbarzadeh S, Lotfi poor F, Milani M, Valizadeh H. Pharmacokinetic study of two macrolide antibiotic oral suspensions using an optimized bioassay procedure. *J Bioequiv Availab*. 2010;2:1111-15. DOI: 10.4172/jbb.1000041
13. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands azithromycin (as dihydrate). EU-procedure number: NL/H/2415/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h110860.pdf>.
14. Yun M, Woo J, Kwon K. Bioequivalence and pharmacokinetics of 70 mg alendronate sodium tablets by measuring alendronate in plasma. *Arch Pharm Res*. 2006;29(4):328-32. DOI: 10.1007/BF02968579
15. Liu Y, Jia J, Liu G, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*. 2009;31(4):777-783. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.04.013
16. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):34-42. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x
17. Li W, Bu F, Li R, et al. Bioequivalence study of warfarin in healthy chinese volunteers with a validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(3):256-262. DOI: 10.1002/cpdd.348
18. Sornsuwit C, Niamhun N, Luengpiansamut N, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence studies of warfarin sodium 5 milligrams tablet in healthy Thai subjects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;7(3):219-222.
19. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Putri RS, et al. Single dose pharmacokinetic equivalence study of two gabapentin preparations in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1249-1255. DOI: 10.2147/DDDT.S69326
20. Mak WY, Tan SS, Wong JW, et al. Pharmacokinetic comparison of two gabapentin formulations in healthy volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2016;8:055058. DOI: 10.4172/jbb.1000267
21. Abbas M, Shaikat A, Nawaz M, et al. Bioequivalence of two formulations of gabapentin 400 mg capsules: single-dose, open-label, randomized, two- period crossover comparison in healthy pakistani adult subjects. Proceedings of the 6th Panhellenic Congress of Pharmacology; 2010 Jun 4-6; Heraklion, Crete, Hellas: Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics, international edition; 2010. p. 116-19.
22. Yu Y, Teerenstra S, Vanmolkot F, et al. Interchangeability of gabapentin generic formulations in the netherlands: a comparative bioavailability study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94(4):519-524. DOI: 10.1038/clpt.2013.108

23. Hammami MM, De Padua SJS, Hussein R, et al. Generic-reference and generic-generic bioequivalence of forty-two, randomly-selected, on-market generic products of fourteen immediate-release oral drugs. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):78. DOI: 10.1186/s40360-017-0182-1
24. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands diltiazem hydrochloride EU-procedure number: NL/H/2691/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h112064.pdf>
25. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: DK/H/2242/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2242_002_PAR
26. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: DK/H/2687/001-004/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2687_004_PAR.pdf
27. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: NL/H/3739/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3739_002_PAR.pdf
28. Vargas M, Villarraga E, Batista M, et al. Bioequivalence study of two formulations that contain isotretinoin 20 mg capsules in healthy Colombian volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2016;8(6):274277. DOI: 10.4172/jbb.1000308
29. Vargas M, Villarraga E, Mantilla P, et al. Bioequivalence study of two formulations containing isotretinoin in fed condition in Colombian healthy volunteers. *MOJ Bioequiv Availab.* 2018;5(6):288-291. DOI: 10.15406/mojbb.2018.05.00116
30. Georgarakis M, Zougrou F, Tzavara S, et al. Comparative bioequivalence study of two isotretinoin soft gel capsule formulations in healthy male volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2003;41(7):316-322.
31. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands clarithromycin EU-procedure number: NL/H/2087/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h107902.pdf>
32. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands clarithromycin EU-procedure number: NL/H/2099/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h108098.pdf>
33. Richter W, Erenmemisoglu A, Van der Meer MJ, et al. Bioequivalence study of two different clopidogrel bisulfate film-coated tablets. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(6):297302. DOI: 10.1055/s-0031-1296400
34. Public assessment report scientific discussion clopidogrel EU-procedure number: EMEA/H/C/001053. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/clopidogrel-teva-hydrogen-sulphate-epar-public-assessment-report_en.pdf
35. Wright DH, Mols R, Brown KR, et al. Bioequivalence of alendronate and vitamin d3 in a combination tablet versus corresponding-dose individual tablets in healthy Taiwanese volunteers, determined using a novel plasma alendronate assay. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015;77(10):116121. DOI: 10.1016/j.curtheres.2015.10.001
36. Adjei A, Teuscher NS, Kupper RJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate extended-release multiple layer beads administered as intact capsule or sprinkles versus methylphenidate immediate-release tablets (ritalin) in healthy adult volunteers. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2014;24(10):570578. DOI: 10.1089/cap.2013.0135
37. Weidekamm E, Rusing G, Caplain H, et al. Lack of bioequivalence of a generic mefloquine tablet with the standard product. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:615619.
38. Ramírez Correa GS, Restrepo Valencia P, Pérez Guzmán M, et al. Estudio comparativo, cruzado, al azar, para la determinación de la bioequivalencia entre dos formulaciones de oxcarbazepina en tabletas. *Iatreia.* 2009;22(3):205212. (In Spanish).
39. Di Girolamo G, Opezzo JA, Schere D, et al. Parent drug and/or metabolite? Which of them is most appropriate to establish bioequivalence of two oral oxcarbazepine formulations in healthy volunteers? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(10):14151423.
40. Jin C, Jeon JY, Im YJ, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in healthy Korean male subjects. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2014;52(01):64-72. DOI: 10.5414/cp201991
41. Lee J, Kim A, Yu KS, et al. Erratum: Pharmacokinetics and bioequivalence of two different 20 mg olmesartan tablets: A randomized, single-dose, two-period crossover study in healthy Korean male volunteers. *Transl Clin Pharmacol.* 2016;24(2):111111. DOI: 10.12793/tcp.2016.24.2.111
42. Public assessment report scientific discussion olmesartan medoxomil EU-procedure number: NL/H/3128/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h115135.pdf>
43. Public assessment report scientific discussion olmesartan medoxomil EU-procedure number: DK/H/2520/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2520_003_PARSsummary
44. Ismail Z, Wahab MSA, Rahman ARA. Bioequivalence study of propranolol tablets. *Eur J Gen Med.* 2004;1(4):42-7. DOI: 10.29333/ejgm/82227
45. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands propranolol hydrochloride EU-procedure number: NL/H/2564/001-003/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_2564_003_PAR.pdf
46. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands topiramate EU-procedure number: NL/H/861/03-04/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0861-003-004.pdf>
47. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands topiramate EU-procedure number: NL/H/2916/001-004/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_2916_004_PAR.pdf
48. Saavedra I, Tamayo E, Gamboa A, et al. Relative bioavailability study with two oral formulations of topiramate using a validated UPLC-MS/MS method. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):342348. DOI: 10.5414/cpp48342
49. Godfrey AR, DiGiacinto J, Davis MW. Single-dose bioequivalence of 105-mg fenofibric acid tablets versus 145-mg fenofibrate tablets under fasting and fed conditions: a report of two phase i, open-label, single-dose, randomized, crossover clinical trials. *Clinical Therapeutics.* 2009;33(6):766775. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.05.0470149-2918/\$
50. Verbeeck RK, De Niet S, Lebrun S, et al. The lidose hard capsule formulation of fenofibrate is suprabioavailable compared to the nanoparticle tablet formulation under high-fat fed conditions. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(1):6167.
51. Kees F, Bucher M, Schweda F, et al. Neoimmun versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2007;375(6):393-399. DOI: 10.1007/s00210-007-0169-3
52. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: SE/H/1707/01-03/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://docetp.mpa.se/LMF/Everolimus%20Ethylpharm%20tablet%20ENG%20PAR_09001be682a5d3bf.pdf
53. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: NL/H/3987/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3987_003_PAR.pdf
54. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: NL/H/3987/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3987_003_PAR.pdf
55. Public assessment report of the medicines evaluation board in the Netherlands estradiol hemihydrate EU-procedure number: NL/H/685/01/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0685-001.pdf>

Обзор европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по внутренним болезням и перспективы внедрения в России

Кобалава Ж. Д., Рачина С. А., Школьников Е. Э.

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

Аннотация. *Актуальность.* Ординатура остаётся неотъемлемой частью качественного последипломного образования в России. Совершенствование системы образования медицинских работников и создание системы мотивации их к качественному труду является одной из приоритетных задач, реализуемых в рамках Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. *Цель.* Сравнение европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по направлению «внутренние болезни» с существующей системой подготовки в РФ. *Результаты.* Программа ординатуры РФ преследует аналогичную европейскому стандарту цель — подготовка квалифицированного врача-терапевта. Программа построена по модульному принципу и включает изучение различных дисциплин, обширную программу практики и государственную итоговую аттестацию. Анализ содержания рабочих программ дисциплин свидетельствует о том, что подготовка направлена на формирование как универсальных (общекультурных) компетенций, которые по сути своей аналогичны CanMEDS, так и профессиональных компетенций. Перечень знаний, умений и практических навыков, которыми должен овладеть врач-терапевт по окончании обучения в ординатуре не уступает таковым в европейском стандарте. Однако на освоение сходной программы в РФ отводится значительно меньше времени (2 года, или 4 320 часов), что вызывает закономерный вопрос о качестве подготовки. *Выводы.* Несмотря на отличия программ по постдипломной подготовке терапевтов (прежде всего по количеству часов), целью обучения является формирование сходных компетенций. Необходимо также отметить хорошо структурированную систему контроля, которая даёт возможность объективной оценки приобретаемых компетенций и своевременной коррекции индивидуального процесса обучения.

Ключевые слова: постдипломное образование; внутренние болезни; ординатура; европейский стандарт; сравнение

Для цитирования:

Кобалава Ж.Д., Рачина С.А., Школьников Е.Э. Обзор европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по внутренним болезням и перспективы внедрения в России // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.100-111. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-100-111

Review of the European standard for postgraduate training of medical specialists in internal medicine and prospects for implementation in Russian Federation

Kobalava ZD, Rachina SA, Shkolnikova EE

Peoples Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. *Relevance.* Residency remains an integral part of quality postgraduate education in Russia. Improving the education system of medical workers and creating a system of motivation for their quality work is one of the priority tasks implemented within the framework of the Concept of development of the healthcare system in the Russian Federation until 2020. *Objective.* Comparison of the European standard of postgraduate training of medical specialists in the field of “internal diseases” with the existing training system in the Russian Federation. *Results.* The residency program of the Russian Federation pursues a similar aim to the European standard — the training of a qualified general practitioner. The program is based on a modular system and includes the study of various disciplines, an extensive practice program and state final certification. An analysis of the content of the work programs of the disciplines indicates that the training is aimed at the formation of both universal (general cultural) competencies, which are essentially similar to CanMEDS, and professional competencies. There is no significant difference between the list of knowledge, skills and practical skills that a general practitioner must possess after graduation from residency in Europe and Russian Federation. However, the development of a similar program in the Russian Federation takes much less time (2 years or 4,320 hours), which raises a logical question about the quality of training. *Conclusion.* Despite the difference in the programs for postgraduate training of internist (primarily in terms of hours), the learning goal is the formation of similar competencies. It should also be noted a well-structured control system, which makes it possible to objectively evaluate the acquired competencies and adjust the individual learning process.

Keywords: postgraduate education; internal medicine; residency; European standard; comparison

For citations:

Kobalava ZD, Rachina SA, Shkolnikova EE. Review of the European standard for postgraduate training of medical specialists in internal medicine and prospects for implementation in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:100-111. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-100-111

Введение

Система высшего медицинского и последипломного образования в России в последние годы претерпевает существенные изменения. С 2016 г. право на осуществление медицинской деятельности даёт не только сертификат специалиста, но и свидетельство об аккредитации [1, 2]. Таким образом, выпускники медицинских ВУЗов сразу после завершения обучения могут работать в первичном звене оказания медицинской помощи. Однако ординатура, поступление в которую определяется успешным прохождением вступительного испытания и совокупностью индивидуальных достижений, остаётся неотъемлемой частью качественного последипломного образования в России и основным инструментом подготовки узких специалистов [3].

Следует отметить, что в систему последипломной подготовки активно внедряется непрерывное медицинское образование, направленное на повышение квалификации медицинских работников и максимально быстрое использование в здравоохранении современных технологий [4]. Совершенствование системы образования медицинских работников и создание системы мотивации их к качественному труду является одной из приоритетных задач, реализуемых в рамках Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. [5].

Для оценки преимуществ и недостатков подобных инноваций в системе подготовки медицинских кадров Российской Федерации, видимо, потребуется время. В этой связи полезным может оказаться изучение сложившихся систем последипломного обучения в других странах. Анализу европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по направлению «внутренние болезни» и сравнению его с существующей системой подготовки в РФ посвящён настоящий обзор.

Предпосылки разработки единых стандартов последипломного обучения медицинских специалистов в странах Европы

Интеграция стран Европы в единое пространство в рамках Европейского Союза (ЕС) привела к необходимости создания правовой базы и разработки механизмов взаимного признания профессиональной квалификации медицинских работников с целью повышения удобства их свободного перемещения [6]. Одновременно с этим возникла необходимость в унификации требований к подготовке специалистов и разработке единых стандартов обучения.

В 1993 г. Европейский союз медицинских специалистов (ЕСМС) принял регламент обучения врачей в странах ЕС [7]. Регламент определяет основы европейского подхода к последипломной медицинской подготовке как для всех специалистов, так и отдель-

ных направлений подготовки с учётом потребностей каждой дисциплины.

Необходимо подчеркнуть, что ЕСМС признает приоритет национального законодательства и необходимость соответствия международным соглашениям и Всеобщей декларации прав человека ООН, а также Международному кодексу медицинской этики Всемирной медицинской ассоциации. Задача ЕСМС — не заменить, а дополнить национальные компетенции и обеспечить соблюдение высоких стандартов обучения медицинских специалистов во всех странах ЕС. С момента принятия регламента представители ЕСМС продолжают совершенствовать основные европейские компетенции в области медицинского обучения, отражающие современную медицинскую практику и ведущие мировые научные достижения.

Стандарт последипломного обучения по направлению «внутренние болезни» в странах Европы

С учётом приведённых выше требований, Европейский совет по внутренней медицине (ЕСВМ) совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (ЕФВМ) в 2016 г. разработал стандарт последипломной подготовки врачей по направлению «внутренние болезни» [8].

Документ содержит различные разделы, включающие программу обучения, необходимые компетенции, требования к обучающимся, преподавателям и учреждениям, осуществляющим медицинскую подготовку. Он рассчитан как на медицинских специалистов, так и лиц, принимающих решения (организаторы здравоохранения и иная законодательная и исполнительная власть), которые заинтересованы в получении объективной информации о качестве подготовки врачей.

Разработчики отмечают, что стандарт носит рекомендательный характер, при реализации программ последипломной подготовки в отдельных странах-членах ЕС он может быть расширен с учётом национальных особенностей и потребностей системы здравоохранения. Эксперты ЕСВМ и ЕФВМ подчеркивают необходимость регулярного обновления документа с учётом новых достижений в области медицины и науки в целом.

Миссия врача-терапевта в системе здравоохранения стран Европы

Разработка единой программы подготовки специалистов в области внутренней медицины представляет определённые сложности. Основной причиной этого является различия в функциях, которыми наделен врач-терапевт. В некоторых странах Европы основная «ниша» врачей-терапевтов — это амбулаторный приём в частных кабинетах, тогда как в других странах они оказывают преимущественно ста-

ционарную помощь, в первую очередь пациентам с острыми заболеваниями [9—10].

ЕСМС даёт следующее определение врача-терапевта — это специалист, владеющий научными основами медицины, специализирующийся на оценке, диагностике и лечении распространённых заболеваний (в том числе их атипичных проявлений), мульти-системных поражений и коморбидных расстройств с комплексным влиянием на здоровье и функции организма. Врач-терапевт обладает навыками по оказанию медицинской помощи при острых, неотложных состояниях и обращается с пациентами этично, с использованием комплексного подхода, учитывающего все психосоциальные и медицинские факторы, способствующие повышению качества жизни. Врач-терапевт определяет долгосрочную стратегию лечения пациента независимо от характера жалоб, и в течение всей трудовой деятельности стремится к непрерывному совершенствованию своих профессиональных знаний и навыков. Врач-терапевт в процессе профессиональной деятельности выполняет множество функций, в том числе консультирование, обучение, руководство и управление; руководствуется принципами доказательной медицины и проводит критический анализ собственной клинической практики.

Эксперты ЕСВМ подчеркивают, что врач-терапевт играет основополагающую роль в современной системе здравоохранения развитых стран. Это связано с ростом распространённости хронических заболеваний и мультисистемных поражений, обусловленных образом жизни современного общества. Демографический сдвиг в сторону увеличения в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста подчеркивает приоритетность задач по первичной и вторичной профилактике. Кроме того, на врача-терапевта возлагается ответственность критического анализа и оценки рекомендаций узких специалистов и разработки единого подхода к ведению коморбидных больных с целью обеспечения высококачественной медицинской помощи.

Важной миссией специалистов в сфере внутренней медицины также является активная поддержка мер, направленных на формирования динамичной и надежной системы здравоохранения в будущем.

Организация обучения специалиста по направлению «внутренние болезни»

Последипломное обучение должно обеспечивать врачу-терапевту формирование навыков в принятии самостоятельных решений, готовности соответствовать меняющимся стандартам медицинской помощи и требованиям к качеству лечения/безопасности пациентов в комплексной системе предоставления медицинских услуг.

Минимальная продолжительность обучения по направлению «внутренние болезни» в странах ЕС составляет 5 лет. Программа обучения состоит из

2 лет общего терапевтического курса и 3-летнего обучения для получения сертификата специалиста по внутренним болезням. Для узких специалистов терапевтического профиля необходимо пройти как минимум 2-летний курс обучения по внутренним болезням, и лишь после этого возможна специализация в конкретной предметной области [11].

Цель первых 2 лет обучения — обеспечить слушателю необходимые знания и навыки для диагностики и лечения наиболее распространённых терапевтических заболеваний и оказания медицинской помощи при неотложных состояниях. Курс обучения предполагает ротацию в различных лечебных учреждениях и их структурных подразделениях (продолжительность пребывания в каждом — не менее 4 месяцев), включая отделение реанимации, палаты интенсивной терапии, терапевтические отделения, амбулаторно-поликлиническое учреждение и дневной стационар.

Следующие 3 года обучения разбиваются на циклы продолжительностью 4—6 месяцев. Обучение проводится на базе различных отделений и лечебных учреждений, в том числе специализированных, в рамках практики по внутренней медицине и формируемых компетенций. Обучающийся может принимать участие в научных исследованиях, образовательных мероприятиях, программах обмена, но такие формы обучения не являются обязательными.

Компетенции врача-терапевта в странах Европы

1. Общие компетенции

Для выполнения профессиональных обязанностей врач-терапевт должен обладать необходимыми компетенциями, формирование которых является важнейшей целью последипломного обучения. Структура основного набора базовых компетенций отражает адаптированную модель семи функций (ролей) специалиста, предложенных Королевским колледжем врачей и хирургов Канады (рис. 1) [12, 13].



Рис. 1. Модель семи функций (ролей) медицинского специалиста, предложенная Королевским колледжем врачей и хирургов Канады (CanMEDS)

Как медицинские эксперты врачи объединяют все роли в рамках модели CanMEDS. Они используют медицинские знания и навыки с целью обеспечения высококачественной и безопасной медицинской помощи, ориентированной на пациента табл. 1.

Роль «коммуникатора» предусматривает эффективное взаимодействие с пациентами и членами их семей, направленное на получение, обмен и совместное использование в интересах больного медицинской и иной информации.

В качестве организаторов сотрудничества врач-терапевт эффективно взаимодействует с другими специалистами в сфере здравоохранения с целью обеспечения максимально высокого уровня оказания медицинской помощи.

Функции лидера позволяет совместно с другими специалистами разрабатывать единую концепцию высококачественной системы здравоохранения и брать на себя ответственность за реализацию изменений, направленных на её формирование.

Таблица 1

Базовые компетенции врача-терапевта

Роль	Компетенции
Медицинский эксперт	• заниматься клинической практикой в области внутренней медицины; • проводить клиническую оценку, ориентированную на пациента, и разрабатывать план лечения; • планировать и проводить диагностические и лечебные манипуляции; • составлять план наблюдения за пациентом и консультаций специалистов; • активно содействовать (самостоятельно и как член команды) постоянному улучшению качества и безопасности медицинской помощи.
«Коммуникатор»	• устанавливать профессиональные взаимоотношения с пациентами и членами их семей; • собирать и анализировать точную и актуальную информацию, включая прогноз и перспективы для пациента и его семьи; • привлекать пациентов и членов их семей к разработке плана обследования и лечения, отражающего индивидуальные потребности пациента и цели лечения; • регистрировать в письменном и электронном виде и обмениваться информацией о медицинских посещениях для оптимизации принятия клинических решений, безопасности, конфиденциальности и защите персональных данных.
Организатор сотрудничества	• эффективно взаимодействовать с другими врачами и специалистами в сфере здравоохранения; • работать в междисциплинарных группах для предотвращения недопонимания, разногласий и разрешения конфликтов; • эффективно и безопасно для пациента перенаправлять его к другому специалисту.
Лидер	• способствовать повышению качества оказания медицинских услуг в группах, организациях и системах; • принимать участие в управлении ресурсами в системе здравоохранения; • быть примером в выполнении профессиональных обязанностей; • стремиться к определённым профессиональным достижениям/ карьерному росту.
Организатор информационно-разъяснительной работы	• удовлетворять комплексные медицинские потребности пациентов, направленные на сохранения здоровья, взаимодействуя внутри и за пределами лечебного учреждения; • содействовать качественным системным изменениям, направленным на сохранения здоровья определенных групп людей или всего населения, получающего медицинскую помощь.
Научный работник	• заниматься постоянным совершенствованием и профессиональным развитием благодаря непрерывному обучению; • содействовать обучению студентов, ординаторов и иных специалистов здравоохранения, населения и других заинтересованных сторон; • внедрять в процесс принятия решений в реальной клинической практике имеющиеся доказательные данные с учётом конкретной клинической ситуации; • критически оценивать целостность, надёжность и применимость результатов научных исследований и качество медицинской литературы; • содействовать распространению и (или) накоплению новых знаний и опыта, связанных с охраной здоровья.
Специалист	• демонстрировать ответственность перед пациентами, применяя рекомендованные стандарты и придерживаясь высоких этических норм; • осознавать социальную ответственность перед обществом за здоровье граждан; • демонстрировать приверженность профессии путём соблюдения стандартов и участия в процессах профессионального саморегулирования; • демонстрировать приверженность принципам здорового образа жизни.

Как организатор информационно-разъяснительной работы, врач-терапевт ответственно применяет свой опыт и влияние на конкретных больных и/или группы обслуживаемого населения. Это помогает лучше понять потребности пациентов, сформировать с ними партнерские взаимоотношения, выступать, при необходимости, от их имени и привлекать ресурсы для осуществления необходимых системных преобразований.

В роли научных работников врачи демонстрируют приверженность к постоянному совершенствованию собственных знаний и навыков благодаря непрерывному обучению, преподаванию для других специалистов, критической оценке имеющихся доказательств и вовлечённости в научные исследования.

Как специалисты врачи-терапевты привержены принципам охраны здоровья и благополучия отдельных пациентов и общества в целом. Они добиваются этих целей посредством соблюдения этических аспектов при осуществлении профессиональной деятельности и высоких стандартов поведения, приверженностью профессии, участием в процессах профессионального саморегулирования и поддержанием на высоком уровне собственного здоровья.

Наряду с базовыми компетенциями врачу-терапевту отводится ведущая роль в решении ряда актуальных медицинских проблем современного здравоохранения [8, 14]. К ним, в частности, относится неуклонное старение европейской популяции и увеличение доли пациентов с множественными хроническими заболеваниями. Одновременное лечение у нескольких врачей может приводить к полипрагмазии. Таким образом, именно на врача-терапевта ложится ответственность за координацию работы разных специалистов, определение приоритетов для конкретного пациента и разработку единого плана обследования и лечения [15].

Врач-терапевт осуществляет диспансерное наблюдение за пациентами, мониторирует преемственность различных этапов медицинской помощи (лечение в стационаре, амбулаторно-поликлиническом учреждении, реабилитационном центре), играет ведущую роль в коммуникации с пациентами и членами их семей, помогая принимать обоснованные и ответственные решения по выбору метода лечения [16, 17]. Это касается и так называемых «уязвимых» категорий населения, к которым относятся пациенты с деменцией, низким социально-экономическим статусом. В данном случае врач должен действовать в интересах больного с целью обеспечения качественной и пациент-ориентированной медицинской помощи в безопасной клинической среде [18].

Врач-терапевт должен обладать навыками оказания медицинской помощи в экстренных медицинских ситуациях, уметь координировать работу бригады скорой медицинской помощи и нести ответственность за принимаемые решения [19].

2. Профессиональные компетенции

Помимо общих компетенций, необходимых для осуществления практической деятельности в медицине, врач-терапевт должен обладать достаточным набором профессиональных знаний, умений и навыков. По уровню требований, предъявляемых к врачу-терапевту, выделяют:

- заболевания/синдромы/симптомы, которые врач-терапевт должен выявлять и лечить самостоятельно, в отношении которых он обладает достаточными знаниями о прогнозе и может оценить эффективность лечения;
- заболевания/синдромы/симптомы, в отношении которых врач-терапевт должен уметь составить начальный план обследования и лечения, но в дальнейшем требуется консультация/направление к узкому специалисту.

Основу данного перечня составляют заболевания и состояния, характеризующиеся широкой распространённостью или требующие неотложной медицинской помощи.

В таблице 2 в качестве примера представлен список серьёзных и жизнеугрожающих заболеваний/состояний, которые врач-терапевт в странах ЕС по завершении программы обучения должен уметь выявлять и лечить самостоятельно.

Врач-терапевт также должен обладать достаточными знаниями и навыками для выявления и уточнения причин таких неспецифических симптомов и признаков, как отёки, лихорадка, дефицит и избыточная масса тела, утомляемость, полиурия, кожный зуд; диагностировать и лечить распространённые болевые синдромы (боль в груди, животе, головная боль, боль в спине, конечностях и др.), выявлять функциональные соматические и психосоматические расстройства [8].

Одной из важнейших профессиональных компетенций является диагностика и лечение распространённых терапевтических заболеваний и специфических для них симптомов (табл. 3) [8].

Врач-терапевт помимо этого должен уметь выявлять распространённые злокачественные новообразования, наркотическую и другие виды зависимости (алкоголь, приём ЛС), оказывать паллиативную помощь пациентам с заболеваниями в терминальной стадии и решать другие проблемы медицинского характера (распространённые генетические заболевания, послеоперационные осложнения, заболевания отдельных групп пациентов, например, мигрантов и беженцев) [8].

Обучающийся по направлению «внутренняя медицина» должен достичь определённого уровня компетенций и в смежных дисциплинах, к которым относят клиническую фармакологию (виды и последствия лекарственных взаимодействий, ин-

Таблица 2

Перечень серьёзных и жизнеугрожающих состояний, которые должен самостоятельно диагностировать и лечить врач-терапевт

Острые аллергические реакции, в том числе анафилаксия
Аритмии (наджелудочковая тахикардия)
Артрит (подагра и псевдоподагра)
Остановка дыхания и сердечной деятельности
Сепсис
Другие инфекционные заболевания: пиелонефрит у женщин, пневмония, гастроэнтерит, спонтанный бактериальный перитонит
Желудочно-кишечное кровотечение
Гипотония и шок (гиповолемический, распределительный — сепсис, анафилаксия, адиссонический криз)
Обморок/синкопальное состояние (нейрокардиогенный, ортостатический, дефекационный и связанный с мочеиспусканием, лекарственно-индуцированный, психогенный, гипогликемическое состояние, тромбоэмболия лёгочной артерии, гипервентиляционный синдром, паническая атака)
Выраженные нарушения кислотно-основного состояния и электролитного баланса
Острое почечное повреждение (1-я и 2-я стадия)
Серповидно-клеточный криз
Гипергликемия
Тромбоэмболия лёгочной артерии
Гипоксемия или острый респираторный дистресс-синдром (сердечная недостаточность, бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни лёгких, напряженный пневмоторакс)
Ступор или кома (интоксикация вследствие приёма алкоголя или наркотических веществ, гипогликемия, сепсис, состояние после судорожного припадка)
Острая боль в животе (панкреатит, дивертикулит)
Передозировка/неправильное использование ЛС
Гипотермия (переохлаждение, действие наркотиков, алкоголя, токсинов, лекарственно-индуцированная, обусловленная эндокринными нарушениями)

дивидуальные факторы (возраст и др.), оказывающие влияние на эффективность и безопасность ЛС, аллергические реакции на ЛС), трансфузиологию (показания к переливанию эритроцитарной массы, тромбоцитов, осложнения трансфузионной терапии).

Врач-терапевт должен обладать достаточными знаниями и навыками в области скрининга на наличие распространённых медицинских проблем у лиц пожилого и старческого возраста (нарушение когнитивных функций, походки, депрессия, недержание кала и мочи, остеопороз), злокачественных

новообразований, первичной и вторичной профилактики, включая популяризацию здорового образа жизни, вакцинацию, фармакологическую профилактику (ацетилсалициловая кислота, препараты кальция, антикоагулянты и др.), навыками рационального применения антибиотиков с профилактической и лечебной целью.

Все врачи-терапевты должны быть компетентны в интерпретации результатов распространённых лабораторных тестов и инструментальных исследований, выполняемых в рамках диагностического поиска, лечения и профилактики (табл. 4), а также владеть базовыми навыками медицинской статистики.

Ещё одной важной задачей обучения является приобретение определённых навыков выполнения медицинских манипуляций и процедур (табл. 5). Среди них выделяют широко распространённые, которые должен самостоятельно выполнять любой врач-терапевт и более редкие, в отношении которых он обязан иметь определенное представление. Выполнение любых манипуляций должно быть сопряжено с пониманием показаний и противопоказаний, знанием методов подготовки пациентов, техники выполнения, осведомленностью о возможных осложнениях и методах коррекции. Необходимым условием обучения является надлежащий контроль со стороны специалиста, обладающего достаточной квалификацией и опытом в отношении проводимых манипуляций.

Оценка качества и контроль за обучением врача-терапевта в странах Европы

Результат обучения в ординатуре заключается в подготовке квалифицированного специалиста, готового к самостоятельной работе. Таким образом, по завершении учебной программы должно быть установлено профессиональное мастерство обучающегося и его соответствие квалификационным требованиям, предъявляемым врачу-терапевту. В качестве критериев оценки применяются целевые ориентиры и профессиональные полномочия, которые могут быть доверены обучающемуся с учётом текущего уровня знаний, умений и навыков.

Целевые ориентиры используются для определения прогресса в формировании компетенций с момента начала обучения, они позволяют более чётко организовать прохождение учебной программы, выбрать адекватные методы и инструменты оценки обучающегося. Каждый целевой ориентир — это набор действий, направленный на формирование определенных компетенций. В табл. 6 представлен пример целевых ориентиров для формирования у врача-терапевта компетенций медицинского эксперта после завершения, соответственно, 2-го и 5-го курсов обучения.

Таблица 3

**Перечень распространённых заболеваний/синдромов/симптомов,
которые должен самостоятельно диагностировать и лечить врач-терапевт**

Система	Заболевание/синдром/симптом
Сердечно-сосудистая система	• Гипертоническая болезнь • Стабильная стенокардия • Сердечная недостаточность • Фибрилляция предсердий и другие распространённые нарушения ритма • Вторичная артериальная гипертензия вследствие приёма ЛС • Вторичная артериальная гипертензия на фоне хронической болезни почек (1—3-я стадия) • Факторы риска, первичная и вторичная профилактика
Система органов дыхания	• Пневмония • ТЭЛА • Гипервентиляционный синдром • Аллергический ринит • Бронхиальная астма • ХОБЛ
Желудочно-кишечный тракт	• Функциональная диспепсия • Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь • Язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки • Язвы желудка/12-перстной кишки, связанные с приёмом ЛС • Гастроэнтерит • Стеаторея • Осмотическая или секреторная диарея • Парадоксальная диарея • Икота • Запор
Печень	• Токсические и лекарственные поражения печени • Гемохроматоз • Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит • Цирроз печени • Метастазы в печень
Кровотворная система	• Анемия хронических заболеваний • Анемии «алиментарного» генеза (железо-, фолиевоедефицитная и др.) • Панцитопения, вызванная приёмом ЛС или инфекцией • Кровотечения вследствие приёма ЛС (антиагреганты, оральные антикоагулянты)
Лимфатическая система	• Вирус Эпштейна-Барр • Цитомегаловирусная инфекция • Бартонеллез • Токсоплазмоз • Саркоидоз
Эндокринная система и обмен веществ	• Сахарный диабет 1-го и 2-го типа • Диабетическая нейропатия • Диабетическая нефропатия 1—3-й стадии • Периоперационное лечение пациентов с сахарным диабетом • Дислипидемия • Гипотиреоз, гипертиреоз • Зоб, доброкачественные узлы в щитовидной железе • Тиреоидит • Ожирение • Первичный и вторичный остеопороз • Гирсутизм • Гинекомастия • Галакторея
Почки и мочевыводящие пути	• Микроальбуминурия • Протеинурия • Гематурия • Преренальная азотемия и ОПП (1-я и 2-я стадии) • Хроническая болезнь почек (1—3-я стадии) • Инфекции (цистит, пиелонефрит) • Симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей

Таблица 3 (продолжение)

Система	Заболевание/синдром/симптом
Опорно-двигательный аппарат	• Подагра и псевдоподагра • Фибромиалгия • Синдром сухого глаза • Ревматическая полимиалгия • Гигантоклеточный артериит • Болезнь Лайма • Постинфекционный артрит (ИППП, постстрептококковая инфекция) • Инфекция, вызванная парвовирусом В19 • Остеоартроз • Регионарные/периартикулярные болевые синдромы (бурситы, тендиниты)
Нервная система	• Делирий • Синдром отмены алкоголя или наркотиков • Печёночная энцефалопатия • Гипогликемия • Гипоксия • Гиперкапния
Патология беременности	• Физиологические изменения при беременности • Гестационная артериальная гипертензия • Гестационный диабет • Нарушение толерантности к глюкозе • Венозные тромбозы • Предграфидарный гипотиреоз • Послеродовой тиреоидит • Применение ЛС во время беременности

Таблица 4

**Перечень лабораторных и инструментальных исследований,
которые врач-терапевт должен уметь самостоятельно интерпретировать**

Вид исследования	Наименование теста/метода
Рутинные лабораторные тесты	• Общий клинический анализ крови, микроскопическое исследование мазка крови • Исследование свертываемости крови • Скрининговые тесты на гемолиз • Д-димер • Основные показатели биохимического анализа крови (электролитный состав, креатинин, креатинфосфокиназа, амилаза, функциональные печёночные тесты, уровень глюкозы, кальция и т. д.) • Кардиальные биомаркеры и высокочувствительный тропонин • Маркеры воспаления (например, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) • Электрофорез белков сыворотки, свободные лёгкие цепи в сыворотке • Общий анализ мочи, микроскопия осадка мочи • Исследование кала на фекальную эластазу, кальпротектин • Общеклиническое исследование плевральной, асцитической, суставной и спинномозговой жидкости
Микробиологические исследования	• Микроскопия, культуральное исследование крови, мокроты, мочи и кала и определение чувствительности к антимикробным препаратам, исследование методом полимеразной цепной реакции • Исследования по выявлению <i>Helicobacter pylori</i> • Серологические исследования на вирусные гепатиты
Эндокринологические исследования	• Короткий синактеновый тест или тест с кортизолом • Тест толерантности к глюкозе • Функциональные тесты для выявления патологии щитовидной железы • HbA_{1c} • Липидный профиль • Метанефрины, катехоламины в моче и плазме • Половые гормоны: фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, тестостерон, эстроген, прогестерон, пролактин

Таблица 4 (продолжение)

Вид исследования	Наименование теста/метода
Иммунологические тесты	• Серологическое исследование и скрининг на целиакию • Аутоиммунные антитела: экстрагируемые ядерные антигены, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Инструментальные исследования	• Рентгенография органов грудной полости • Ультразвуковое исследование • Компьютерная томография • Магнитно-резонансная томография • Позитронно-эмиссионная томография • Рентгенография сустава • Изотопная остеосцинтиграфия • Костная денситометрия • Сцинтиграфические исследования в эндокринологии • Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия лёгких

Таблица 5

Перечень манипуляций и процедур, которыми должен самостоятельно владеть любой врач-терапевт

Венепункция
Пункция артерии
Постановка периферического внутривенного катетера
Лапароцентез
Плевральная пункция
Люмбальная пункция
Наложение швов
Внутрикожная, подкожная, внутримышечная инъекции
Постановка назогастрального зонда
Катетеризация мочевого пузыря (у мужчин и женщин)
Специализированный гериатрический осмотр
Регистрация и интерпретация ЭКГ
Холтеровское мониторирование
Стресс-тест на беговой дорожке
Спирометрия
Амбулаторное мониторирование артериального давления
Определение лодыжечно-плечевого индекса
Скрининговое ультразвуковое исследование «у постели больного» (выявление плеврального выпота, асцита)
Расширенный комплекс реанимационных мероприятий

Таблица 6

Пример целевых ориентиров для формирования у врача-терапевта компетенций медицинского эксперта

Год 2	Год 5
• Собирает анамнез у пациента, при этом действует результативно, проявляет участие и основывается на фактах	• Детально собирает анамнез, включая получение сведений, являющихся конфиденциальными для пациента, которые определяют очередность рассмотрения различных диагностических концепций и план обследования
• Производит физическое обследование, соответствующее симптомам и признакам у конкретного пациента с использованием стандартных методов	• Выявляет едва заметные и нетипичные изменения при физическом обследовании, которые могут повлиять на процесс принятия решения, используя, при необходимости, дополнительные методы и приёмы. Показывает и обучает их использованию менее опытных коллег.
• Анализирует всю доступную информацию, включая анамнез, физическое обследование, предварительные лабораторные данные, чтобы установить причину жалоб пациента	
• Определяет способность пациента к самостоятельному принятию решений	• Разрабатывает подходы в соответствии со способностью пациента к принятию решений, учитывая его ценности и предпочтения

Вверяемые профессиональные полномочия (ВПП) состоят из ежедневных профессиональных действий, которые должен выполнять врач-терапевт в клинических условиях [20]. Их осуществление требует интеграции разнообразных знаний, умений и навыков в рамках приобретаемых компетенций. ВПП позволяют оценивать подготовку специалиста путём непосредственного наблюдения за выполнением определённых задач. Количество ВПП во время учебной программы должно быть определено заранее и обычно не превышает 12—16 [8]. К ВПП, часто используемым при подготовке врачей-терапевтов, например, относят следующие:

- координация оказания медицинской помощи пациенту с острым заболеванием в разных структурных подразделениях больницы;
- организация перевода пациента в другое лечебное учреждение;
- консультирование по медицинским вопросам лиц без медицинского образования;
- проведение встречи для обсуждения важных новостей (например, неблагоприятный прогноз, необходимость паллиативного лечения) с пациентом и (или) членами семьи, другими медицинскими работниками;
- оценка периоперационного риска и предоперационная подготовка пациента;
- работа в команде при одновременной госпитализации большого количества пациентов.

Система контроля должна стимулировать интерес к обучению путём предоставления слушателям обратной связи, демонстрирующей недостатки в подготовке и позволяющей сфокусироваться на решении выявленных проблем в дальнейшем. Она должна максимально точно определять соответствие обучающегося требованиям, заявленным в учебной программе.

Процедура оценки включает контроль уровня знаний, оценку практической деятельности непосредственно на рабочем месте, ведение специальных журналов или дневников. С целью документирования достижений и прогресса слушателя в процессе обучения формируется портфолио. Успехи в обучении определяются достигнутыми целевыми ориентирами и связанными с ними ВПП. Два раза в год прогресс слушателя оценивается путём анализа полученных им оценок во время ротаций. Это гарантирует овладение необходимыми на данном этапе компетенциями, которые будут совершенствоваться во время последующего обучения.

Оценка на рабочем месте включает обсуждение конкретных клинических случаев и мониторинг практической работы обучающегося (приём пациентов, заполнение медицинских карт и других документов, отчёт после дежурства, обход палат, участие в клинических разборах, консилиумах, презентация

клинических наблюдений, непосредственное наблюдение практических навыков и др.). Уровень доверия определяется степенью самостоятельности обучающегося и уровнем контроля, который ему необходим выполнения ВПП.

Оценка практических навыков проводится на 2-м и 5-м годах обучения обычно в рамках ВПП, однако уполномоченные государственные органы в странах самостоятельно определяют, является ли этот этап обязательным в процессе сертификации.

За весь период обучения слушатель должен пройти не менее двух раз рубежный контроль уровня знаний (в конце 2-го и 5-го года обучения) по всем темам, связанным с внутренней медициной (гематология, онкология, инфекционные заболевания, гастроэнтерология, скорая медицинская помощь и т. д.). Тип экзамена не регламентируется и определяется местными властями.

Сравнение европейского стандарта последипломного обучения по направлению «внутренние болезни» с российской программой ординатуры

Подготовка врачей-терапевтов в РФ в рамках программы ординатуры регламентируется Приказом Минобрнауки РФ «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.49 Терапия» и основными образовательными программами (ООП) высшего образования, которые утверждаются непосредственно в ВУЗах, осуществляющих подготовку [21]. В 2013 г. сотрудниками Российской медицинской академии последипломного образования разработана примерная ОПП по специальности «терапия», рекомендованная к использованию Координационным советом по медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России [22].

Следует отметить, что российская программа ординатуры преследует аналогичную европейскому стандарту цель — подготовка квалифицированного врача-терапевта, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности в различных условиях (первичной медико-санитарной, неотложной, скорой, специализированной, высокотехнологичной медицинской помощи).

Программа ОПП построена по модульному принципу и включает изучение различных дисциплин (как фундаментальных, так и клинических, включая смежные для терапии), обширную программу практики, предусматривающую работу в различных структурных подразделениях больницы и амбулаторно-поликлинических учреждениях, и государственную итоговую аттестацию.

Анализ сопоставления рабочих программ дисциплин свидетельствует о том, что подготовка на-

правлена на формирование как универсальных (общекультурных) компетенций, которые по сути своей аналогичны обсуждавшейся ранее концепции CanMEDS, так и обширного перечня профессиональных компетенций, определяющих готовность обучающегося к самостоятельной диагностической, лечебной, профилактической, реабилитационной и организационно-управленческой деятельности по выбранному профилю [22].

Следует отметить, что перечень знаний, умений и практических навыков, которыми должен овладеть врач-терапевт по окончании обучения в ординатуре, не уступает таковым в европейском стандарте. Одна-

ко на освоение сходной программы в РФ отводится значительно меньше времени (2 года, или 4 320 часов), что вызывает закономерный вопрос о качестве подготовки, в первую очередь применительно к формированию и закреплению профессиональных умений и навыков.

Возвращаясь к европейскому стандарту подготовки из тех преимуществ, которые, возможно, следует взять на вооружение, можно отметить хорошо структурированную и продуманную систему контроля, которая даёт возможность объективной оценки приобретаемых компетенций и своевременной коррекции индивидуального процесса обучения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобалава Жанна Давидовна

ORCID ID: 0000-0003-1126-4282

SPIN-код: 9828-5409

д. м. н., профессор, член корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. РУДН

Рачина Светлана Александровна

ORCID ID: 0000-0002-3329-7846

SPIN-код: 1075-7329

д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. РУДН

Школьникова Екатерина Эвалдовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: skaffy@inbox.ru

ORCID ID: 0000-0002-0443-9577

к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. РУДН

Kobalava Zhanna

ORCID ID: 0000-0003-1126-4282

SPIN code: 9828-5409

MD, Professor, corresponding member of the RAS, head of the Department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after academician Moiseev V.S. RUDN

Rachina Svetlana

ORCID ID: 0000-0002-3329-7846

SPIN code: 1075-7329

MD, Professor of the Department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after academician Moiseev V.S. RUDN

Shkolnikova Ekaterina

Corresponding author

e-mail: skaffy@inbox.ru

ORCID ID: 0000-0002-0443-9577

Candidate of medical Sciences, associate Professor of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after academician Moiseev V.S. RUDN

Литература / References

1. Приказ Минздрава России от 25 февраля 2016 г. №127н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов». [Order No. 127n of the Ministry of health of the Russian Federation dated February 25, 2016 «Ob utverzhdenii srokov i etapov akkreditatsii specialistov, a takzhe kategorij lic, imeyushchih medicinskoje, farmacevticheskoe ili inoe obrazovanie i podlezhashchih akkreditatsii specialistov». (In Russ).]
2. Приказ Минздрава России от 22 декабря 2017 №1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 1043n dated December 22, 2017 «Ob utverzhdenii srokov i etapov akkreditatsii specialistov, a takzhe kategorij lic, imeyushchih medicinskoje, farmacevticheskoe ili inoe obrazovanie i podlezhashchih akkreditatsii specialistov». (In Russ).]
3. Приказ Минздрава России от 11 мая 2017 г. №212н «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры». [Order No. 212n of the Ministry of health of the Russian Federation dated may 11, 2017 «Ob utverzhdenii

Poryadka priema na obuchenie po obrazovatel'nyh programmam vysshego obrazovaniya — programmam ordinatury». (In Russ).]

4. Улумбекова Г.Э., Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование в России: что уже сделано и пути развития // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение*. — 2016. — №3—4. — С.37-49. [Ulumbekova GE, Balkizov ZZ. Continuing medical education in Russia: what is already made and what are the path of development. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016;(3-4):37-49. (In Russ).]

5. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 N 1662-п (ред. от 28.09.2018) «О концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года». [Order of the Government of the Russian Federation from 17.11.2008 N 1662-p (ed. from 28.09.2018) «O koncepcii dolgosrochnogo social'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda». (In Russ).]

6. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. Available at: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/36/oj>.

7. Европейский союз медицинских специалистов. Регламент обучения медицинских специалистов. [European Union of medical specialists. Regulations for the education of health professionals. (In Russ).] Доступен по: https://www.uems.eu/_data/assets/pdf_file/0017/1484/906.pdf. Ссылка активна на 24.03.2020.

8. European Board of Internal Medicine. Training Requirements for the Specialty of Internal Medicine. Available at: https://www.uems.eu/_data/assets/pdf_file/0006/30687/Curriculum-Internal-MedicineTraining-requirementsfinal.pdf.
9. Cranston M, Semple C, Duckitt R, et al. European Board of Internal Medicine Competencies Working Group. The practice of internal medicine in Europe: organisation, clinical conditions and procedures. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):627-32. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.005
10. Cranston M, Slee-Valentijn M, Davidson C, et al. European Board of Internal Medicine Competencies Working Group. Postgraduate education in internal medicine in Europe. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):633-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.006
11. Hillen HF. Education and training in internal medicine in Europe. *Postgrad Med J* 2001;77(913):727-31. DOI: 10.1136/pmj.77.913.727
12. Frank JR, Snell L, Sherbino J, et al. Draft CanMEDS 2015 Physician Competency Framework — Series I. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2014 Feb.
13. Frank JR, Snell L, Sherbino J, et al. Draft CanMEDS 2015 Physician Competency Framework — Series II. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2014 May.
14. Kramer MH, Akalin E, Alvarez de Mon Soto M, et al. Working Group on Professional Issues in Internal Medicine. Internal medicine in Europe: how to cope with the future? An official EFIM strategy document. *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):173-5.
15. Stavert RR, Lott JP. The bystander effect in medical care. *N Engl J Med.* 2013;368(1):8-9. DOI: 10.1056/NEJMp1210501
16. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared Decision Making — The Pinnacle of Patient-Centered Care. *N Engl J Med.* 2012;366(9):780-781. DOI: 10.1056/NEJMp1109283
17. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-Oriented Patient Care — An Alternative Health Outcomes Paradigm. *N Engl J Med.* 2012;366(9):777-779. DOI: 10.1056/NEJMp1113631
18. Redberg RF. Getting to Best Care at Lower Cost. *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):91-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1271
19. Wachter RM, Bell D. Renaissance of hospital generalists. *BMJ.* 2012;344:e652. DOI: 10.1136/bmj.e652
20. Hauer KE, Kohlwes J, Cornett P, et al. Identifying entrustable professional activities in internal medicine training. *J Grad Med Educ.* 2013;5(1):54-59. DOI: 10.4300/JGME-D-12-00060.1
21. Приказ Минобрнауки РФ от 25.08.2014 №1092 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.49 Терапия (уровень подготовки кадров высшей квалификации) (Зарегистрировано в Минюсте России 27.10.2014, № 34466)». [Order of the Ministry of education and science of the Russian Federation No. 1092 of 25.08.2014 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya po special'nosti 31.08.49 Terapiya (uroven' podgotovki kadrov vysshej kvalifikacii) (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 27.10.2014, № 34466)». (In Russ).]
22. Автандилов А.Г., и др. Основная профессиональная образовательная программа послевузовского профессионального образования по специальности «Терапия» (ординатура): учебно-методическое пособие. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 2013. [Avtandilov AG, et al. Osnovnaya professional'naya obrazovatel'naya programma poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya po special'nosti «Terapiya» (ordinatura): uchebno-metodicheskoe posobie. FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» Minzdrava Rossii. Moscow: FSBEI FPE RMACPE MON Russia; 2013. (In Russ).]

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, организация 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>

19

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:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

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



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aacheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

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

