

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№3 2020

ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки¹

Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу²

Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1¹, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ^{2*}

Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗЫ / РИСКА

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом[#] + МТ при более высокой эффективности^{2,3}
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии^{2, 4-7}
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии⁴, так и в монотерапии⁷

*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CP5, SDAI, CDAI, Boolean, $p < 0,001$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CP5 $< 2,6$ к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI $\leq 2,8$ к 3 месяцу); $p \leq 0,05$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI $\leq 3,3$ к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неранжированными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение p .

[#]Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК.

МТ – метотрексат; ACR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. https://grls.rnsminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07796b110&= Доступ выполнен 31.01.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B. Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503–2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23. pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513–2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376–377

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата; • Беременность и период грудного вскармливания • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными БЛВП. Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка, пневмония, опоясывающий герпес, простой герпес, кандидоз полости рта. При длительном наблюдении частота всех инфекций составила 93,7/100 пациенто-лет (ПЛ), тяжелых – 3,8/100 ПЛ. Наиболее частые виды тяжелых инфекций – пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Более подробную информацию об особых указаниях см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббвие», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство 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 РКР OJS
Подписано в печать: 21.08.2020 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

Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир
при сахарном диабете 2 типа

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. 4

Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы
и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. 15

Экономические последствия обязательной перерегистрации цен
на лекарственные препараты из программы
12 высокочастотных нозологий

Рудакова А.В., Угрехелидзе Д.Т. Крылов В.А. 27

Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата
в терапии хронического заболевания — основа рациональной
фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта
в терапии хронической обструктивной болезни лёгких)

Жукова О.В., Хохлов А.Л. 35

Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного
препарата упацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом
в системе здравоохранения Российской Федерации

Лила А.М., Зырянов С.К., Дьяков И.Н. 40

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прагматические клинические исследования

Шевченко О.Р., Колбин А.С. 52

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Холестатический вариант
лекарственно-индуцированного поражения печени

Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. 61

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Внедрение концепции стандартных операционных процедур
в практику первичного амбулаторного звена —
утопия или назревшая необходимость?

*Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкрбнева И.И.,
Тяжельников А.А., Шиндряева Н.Н.* 75

Фармакоэпидемиология потенциальных межлекарственных
взаимодействий у больных с психическими заболеваниями

Кирилочев О.О., Умерова А.Р. 85

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Значение информационного сервиса для рационального назначения
ноотропов в льготном лекарственном обеспечении

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б. 93

**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: 21.08.2020
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 comparison of insulin glargine and insulin detemir in
diabetes mellitus type 2
Dyakov IN, Zyryanov SK..... 4

Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma
and atopic dermatitis
Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu..... 15

Economic consequences of mandatory price re-registration
for medicines from the high-cost nosology program
Rudakova AV, Ugrehelidze DT, Krylov VA 27

Analysis of the long-term effectiveness of a drug in the treatment of a chronic
disease is the basis of rational pharmacotherapy (on the example of the use
of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease)
Zhukova OV, Khokhlov AL 35

Pharmacoeconomic feasibility of using the drug upadacitinib in patients
with rheumatoid arthritis in the healthcare system of the Russian Federation
Lila AM, Zyryanov SK, Dyakov IN 40

CLINICAL TRIALS

Pragmatic clinical trials
Shevchenko OR, Kolbin AS 52

DRUG SAFETY

Drug-induced liver damage with cholestasis
Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI 61

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Implementation of the concept of standard operating procedures
into primary care practice: utopia or urgent need?
*Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Tyazhelnikov AA,
Shindryaeva NN*..... 75

The pharmacoepidemiology of potential drug-drug interactions
in patients with psychiatric disorders
Kirilochev OO, Umerova AR..... 85

PROVISION OF DRUGS

The value of information service for the rational use of nootropics
in preferential drug provision
Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB 93



Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем с Вами жить и работать в условиях, наверное, одной из самых масштабных пандемий в истории человечества. Нам постоянно приходится срочно адаптировать знания и опыт к изменяющимся условиям вокруг нас. Однако это совершенно не означает, что жизнь вне COVID-19 остановилась, конечно, нет. И в этом выпуске нашего журнала мы постарались собрать наиболее интересные, на наш взгляд, данные и результаты исследований в области фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, а также статьи, посвященные безопасности применяемых лекарственных средств, лекарственному обеспечению и клиническим исследованиям, которые были получены в последние месяцы.

Работа, выполненная *Дьяковым И.Н. с соавт.*, посвящена фармакоэкономической оценке применения инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа, как двух наиболее часто применяющихся аналогов инсулина пролонгированного действия.

Крысанов И.С. с соавт. сосредоточились на оценке экономического бремени сочетанной патологии — бронхиальной астмы и атопического дерматита.

Рудакова А.В. с соавт. задались вопросом — каковы будут экономические последствия постановления Правительства РФ от декабря 2019 года, посвященного перерегистрации цен на препараты из перечня ЖНВЛП, а также препаратов, входящих в перечень высокочастотных нозологий.

В статье *Жуковой О.В. и соавт.* рассмотрена Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ, по стадиям заболевания при добавлении к схемам лечения ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта.

Ингибиторы янус-киназ, оказывающие селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT — относительно молодая группа препаратов, получившая название таргетных базисных противовоспалительных препаратов, используемых для лечения ревматоидного артрита. *Лиля А.М. с соавт.* проводят фармакоэкономический анализ целесообразности применения препарата упадацитиниб в сравнении с наиболее часто используемыми препаратами — тофацитинибом и барицитинибом.

Шевченко О.Р. с соавт. очерчивает различия в методологии проведения прагматических клинических исследований от классических рандомизированных контролируемых исследований, которые представляют собой огромный потенциал для исследования эффективности лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики.

Следующая работа посвящена безопасности, а точнее — небезопасности применения лекарственных средств. *Переверзев А.П. с соавт.* рассматривают варианты лекарственно-индуцированных поражений печени, а именно — холестатический вариант, описывают его особенности и методы возможной профилактики.

Программа стандартных операционных процедур показала свою целесообразность и эффективность на уровне стационарной помощи. *Фитилёв С.Б. с соавт.* в следующей статье рассматривают проблему разработки, введения и применения данной программы на уровне оказания амбулаторной помощи на примере пациентов с ишемической болезнью сердца.

Кирилочев О.О. с соавт. предлагают к обсуждению проблему межлекарственных взаимодействий у пациентов с заболеваниями психики, поскольку зачастую терапия проводится комбинациями препаратов.

Рациональное назначение лекарственных препаратов является основополагающим требованием к лечению любых нозологий. *Елисеева Е.В. с соавт.* описывают опыт создания компьютерных программ поддержки принятия решений, а также приводят авторские рекомендации по применению ноотропов в амбулаторной практике.

Надеемся, что в данном номере каждый найдёт для себя что-то полезное!

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

Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа

Дьяков И. Н.¹, Зырянов С. К.²

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

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

Аннотация. Современные аналоги инсулина второго поколения, в частности, инсулин гларгин 300 ЕД/мл способны обеспечить эффективный контроль сахарного диабета (СД) с минимальным риском гипогликемических событий и предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений/событий (ССС). Проведено фармакоэкономическое сравнение двух наиболее часто применяющихся аналогов инсулина — инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир по результатам непрямого сравнения клинической эффективности и переносимости при СД 2 типа. *Материал и методы.* Непрямое сравнение выполнено на основании опубликованных данных реальной практики назначений обоих аналогов инсулина, осуществлённых через общего компаратора — инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД 2. Произведён расчёт отношения шансов (OR) клинического эффекта и возникновения тяжёлых гипогликемий. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства, коррекцию гипогликемий и лечение СССР) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты при обеих стратегиях инсулинотерапии. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* Инсулин гларгин 300 ЕД/мл имел преимущества по эффективности и меньшему риску гипогликемий в сравнении с инсулином детемир (отношение шансов [ОШ] — 1,27; доверительный интервал [ДИ] 95 % — 1,02; 1,58 и ОШ — 0,72; ДИ 95 % — 0,56; 0,88, соответственно), что отражает более высокую (на 27 %) вероятность достижения у больных уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при применении инсулина гларгин. Затраты на инсулинотерапию, прогноз расходов на коррекцию СССР и оплата временной нетрудоспособности были тождественны для групп препаратов, в то время как расходы на коррекцию тяжёлых гипогликемий прогнозируются ниже в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл (в год на 1 пациента). В целом затраты в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл исчислены на 3,7 % ниже в сравнении с инсулином детемир. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. *Заключение.* Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на не прямом сравнении, показал, что суммарные затраты (прямые и не прямые) на применение препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковых при применении препарата инсулин детемир и даже имеют тенденцию к тому, чтобы быть ниже, несмотря на равную стоимость собственно инсулинотерапии (расходы на лекарства).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; инсулин гларгин; инсулин детемир; не прямое сравнение; фармакоэкономика

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.4-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14

Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

¹ — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

² — RUDN University, Russia, Moscow

Abstract. Second generation insulin analogue — insulin glargine 300 UI/ml (GLA-300) — can provide an effective control of Diabetes Mellitus (DM) with minimal risk of hypoglycemic events and prevent of cardiovascular complications or events (CVS). Pharmacoeconomic comparison of most used insulins — GLA-300 and detemir (IDet) has been based on indirect treatment comparison in DM Type 2. *Materials and methods.* Indirect treatment comparison was created according to published data of a real world evidence data for the treatment of DM Type 2 with GLA-300 and IDet, and common comparator — GLA-100 — has been used. Patients (%) who reached HbA_{1c} target were indicated as an efficacy criteria. Odds ratios (OR) were calculated for clinical efficacy and severe hypoglycemia's rate comparisons for GLA-300 and IDet. Direct (cost of annual treatment, hypoglycemia correction, CVS treatment), indirect medical costs as well as indirect costs (GDP loses) were calculated for GLA-300 and IDet strategies. Sensitivity analysis has been performed for confirmation of the base scenario results. *Results.* GLA-300 has advantages vs IDet by efficacy and less risks of severe hypoglycemia (OR 1.27 CI 95 % 1.02; 1.58 and OR 0.72 CI 95 % 0.56; 0.88 accordingly). Probability of good control of DM Type 2 (based on target of $HbA_{1c} < 7.0\%$) was higher on 27 % in GLA-300. Costs of insulins, expenditures for CVS treatment and payment for temporary disability were similar for GLA-300 and IDet groups (for the one-year

treatment period), in the same time in GLA-300 group the less expenditures for hypoglycemia were observed. Total expenditures were slightly less for GLA-300 on 3.7 % vs IDet.

Conclusion: GLA-300 and IDet have no economic advantages between groups in total costs, but GLA-300 has tended for economic benefits in compare with IDet in DM Type 2.

Keywords: diabetes mellitus type 2; insulin glargine; insulin detemir; indirect comparison; pharmacoeconomics

For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):4-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14

Введение

События последних месяцев, потрясшие цивилизацию, снова и снова заставляют всерьёз задуматься о повышении эффективности лечения хронических заболеваний, поскольку именно такие группы больных наиболее уязвимы, в том числе и в период вирусных эпидемий [1]. Не является исключением и сахарный диабет 2 типа (СД 2) — больные, у которых не достигнут эффективный контроль заболевания, оцененный по достижению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), переносят инфекционные и иные стрессовые ситуации в целом тяжелее, вероятность ухудшения прогноза заболевания повышается, требуются дополнительные меры лечебного воздействия, что отражается и на расходах общественного здравоохранения [2]. Эффективная и безопасная инсулинотерапия всегда считалась основой контроля СД, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет новых классов противодиабетических средств. Наша страна обладает большим опытом применения как отечественных аналогов инсулина (инсулин гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл), отвечающих требованиям строгого, но в то же время индивидуализированного, контроля СД, так и зарубежных (инсулин детемир, инсулин деглудек).

Инсулин гларгин и инсулин детемир повсеместно применяются в отечественной клинической практике более десятилетия. Парадигма эффективного контроля СД 2 с помощью этих препаратов предусматривает своевременную инсулинизацию с целью предупреждения микро- и макрососудистых осложнений заболевания и снижения тем самым расходов на лечение [3]. При этом имеют право на существование как различные подходы к сопоставлению дозировок этих аналогов инсулина, так и к кратности их назначения [4, 5]. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и инсулин детемир не решают ключевой проблемы инсулинотерапии — гипогликемии. Кроме того, длительность гипогликемизирующего эффекта этих препаратов уже не удовлетворяет всё возрастающим критериям удобства применения пациентами, желающими иметь средства с максимально возможной длительностью действия, минимальным объёмом вводимого вещества без возникающих липодистрофий кожи, средствами, не влияющими на массу тела и т. п., что важно для оптимизации образа жизни.

Вопросы продолжительности действия, улучшенного профиля безопасности, в том числе и при титрации, гибкость назначения (3 ч до/после привычного времени введения) в случае необходимости во многом решаются с приходом в практику новых аналогов: инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео Солостар, производство ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия) и инсулина деглудек (Тресиба, производство А/О «Ново Нордиск», Дания), которые в силу отличительных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики относят к препаратам второго поколения [6, 7]. Тем самым подчеркивается их высокий фармакологический потенциал по контролю СД обоих типов при минимуме нежелательных эффектов, прежде всего, гипогликемических событий и нейтрального влияния на массу тела. Теперь хорошо известно, что гипогликемия — это не только фактор увеличения риска внезапной смерти в 2 раза, госпитализации, сердечно-сосудистых катастроф на 30-40 %, но и ятрогения, существенно увеличивающая расходы системы здравоохранения на компенсацию СД [8, 9].

Увеличение расходов в случае учащения гипогликемических событий при СД 2 продемонстрировано и для отечественных условий реальной практики. В большей степени это относится к инсулину НПХ, частота симптоматических и тяжёлых гипогликемий при применении которого с целью эффективного (до цели) контроля заболевания выше в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в несколько раз [10]. Расходы в группах больных, у которых применяются инсулин гларгин 100 ЕД/мл и инсулин НПХ, различаются: несмотря на более высокую стоимость аналога инсулина (при сравнении стоимости ЕД активности), затраты на контроль СД 2 оказываются в целом ниже, в том числе и за счёт меньшего числа гипогликемий [11]. На этих примерах отчётливо прослеживается доказательство того, что низкая стоимость единицы активного вещества не должна быть определяющей в выборе препарата для лечения, поскольку более важно, сколько стоит добиться клинической эффективности (контроль СД 2), на какой срок и с какими нежелательными эффектами.

В настоящее время, когда основными аналогами инсулина в нашей стране при СД 2 являются инсулин гларгин и инсулин детемир, с новой силой поднимается вопрос о сравнительных стоимостных аспектах лечения СД 2 этими препаратами. Учитывая внедре-

ние инсулина гларгин 300 ЕД/мл, сузим вопрос до сопоставления экономических различий между ним и инсулином детемир, поскольку он до настоящего времени не изучен.

Таким образом, **целью** данного анализа является изучение сравнительной экономической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир при СД 2.

Задачи:

- поиск литературы с целью изучения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир при СД 2;
- не прямое сравнение клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир для контроля СД 2;

- оценить нагрузку на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравниваемых препаратов при СД 2.

Материалы и методы

Прямое сравнение (*англ.* head-to-head) применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир в условиях реальной клинической практики не проводилось. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл, с которым проводились сравнительные исследования как у инсулина гларгин 300 ЕД/мл, так и у инсулина детемир. Поскольку регистрационные клинические исследования имеют ряд ограничений, обусловленных особенностями их дизайна, для

Таблица 1

Исследования реальной клинической практики, использованные при проведении непрямого сравнения

№	Описание	Общее число больных	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} /тяжёлые гипогликемии, <i>n</i>	Больные, не достигшие целевого уровня HbA _{1c} , <i>n</i>
1	Ретроспективное когортное исследование исходов применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на основе Канадского регистра больных сахарным диабетом [12]	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 188	53/6	135
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 188	51/4	137
2	Исследование DELIVER Naïve по оценке достижения целевого снижения HbA _{1c} и случаев гипогликемии у инсулин-наивных пациентов, получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в условиях реальной клинической практики [13]	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 2008	432/127	1576
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1004	251/39	753
	Суммарно 1-2	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 2196	485/133	1711
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1192	302/43	890
3	Ретроспективный анализ данных более 40 программ здравоохранения США, собранных в национальной базе медицинских данных Innovus IMPACT с 2006 по 2010 гг. Оценивались исходы использования инсулина гларгин (100 ЕД/мл) и инсулина детемир [14]	Инсулин гларгин 640	153/50	487
		Инсулин детемир 640	149/38	491
4	Ретроспективный анализ данных реальной клинической практики лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, начавших терапию инсулином гларгин (100 ЕД/мл) или инсулином детемир на основе базы данных General Electric (GE) Centricity EMR США [15]	Инсулин гларгин 3467	745/198	2722
		Инсулин детемир 915	176/47	739
	Суммарно 3-4	Инсулин гларгин 4107	898/248	3209
		Инсулин детемир 1555	325/85	1230

проведения сравнения были выбраны исследования применения сравниваемых препаратов в условиях реальной клинической практики. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Непрямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [16] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов, разработанных ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации («ЦЭККМП» Минздрава РФ) [17]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, был выбран «суррогатный» исход — достижение целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$. Сделано допущение, что ночные и тяжёлые гипогликемии классифицируются как тяжёлые (уровень глюкозы плазмы крови менее 3,0 ммоль/л).

Рассчитывали отношение шансов (ОШ, *англ.* odds ratio, OR) [18] по следующим схемам:

- определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 300 ЕД/мл — инсулин гларгин 100 ЕД/мл;
- определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 100 ЕД/мл — инсулин детемир;
- через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл — определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин детемир.

ОШ рассчитывали по формуле [19]:

$$\text{ОШ} = (A \times D) / (B \times C), \text{ где}$$

ОШ — отношение шансов;

A — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в первой группе;

C — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ во второй группе;

B — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в первой группе;

D — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ во второй группе.

При этом использовалась стандартная четырёх-полосная таблица (табл. 2).

Таблица 2

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов ОШ

Препараты	Достижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (n, %)	Недостижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (n, %)	Всего
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

95 % доверительный интервал (ДИ) для рассчитанного ОШ определяли по формулам:

для верхней границы $e^{\ln(OR)+1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

для нижней границы $e^{\ln(OR)-1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

Если в качестве исходных данных в анализе использовали несколько источников, число пациентов, достигших или не достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$, суммировали и рассчитывали ОШ на основе суммарных значений.

Частота тяжёлых гипогликемий (глюкоза плазмы крови менее 3,0 ммоль/л) определена в соответствии с данными ретроспективного анализа реальной клинической практики у 831 456 больного СД 2 [20]. Для инсулина гларгин 300 ЕД/мл вероятность тяжёлой гипогликемии, требующей госпитализации, составила 0,07 (частота / «наивный» больной), в то время как для инсулина детемир она была статистически достоверно выше — 0,15. Нами произведены расчёты соотношения гипогликемий на основе непрямого сравнения рассматриваемых программ инсулинотерапии. Существуют разные подходы к оценке стоимости этой ятрогении; мы использовали данные, согласно которым она оценивается в 15 180 руб. расходов отечественного здравоохранения [21].

Сделано научное допущение, что средние суточные дозы инсулинов в реальной клинической практике соответствуют таковым, которые получены в ретроспективном исследовании [22]. Так, расчётная средняя суточная доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл составила 0,29 ЕД/кг, а инсулина детемир — 0,33 ЕД/кг. Несмотря на различия в дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл по данным рандомизированных исследований, нами было принято допущение, что их дозы в сутки в реальной клинической практике не различаются [15, 23].

Цены на сравниваемые препараты инсулинов определены как по государственному реестру предельных отпускных цен [24], так и на основании данных производителя и представлены в табл. 3.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения и бремени заболевания учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2 согласно данным отечественно-фармакоэпидемиологического исследования ФОР-САЙТ-СД2 [27] (табл. 4).

Таблица 3

Стоимости инсулинов, использованных в анализе

МНН	Торговое наименование	Объём в упаковке (ЕД)	Производитель	Стоимость упаковки, руб.	Цена с 10 % НДС и 11,98 % ТН*	Стоимость 1 ЕД, (руб.)	Суточная доза (ЕД/кг)	Суточная доза (ЕД)	Стоимость года терапии (руб.)
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео СолоСтар	1350	ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия	2 343,29**	2 886,42	2,14	0,29	20,3	15 856,33
		2250		3 905,23**	4 810,38	2,14			
Инсулин детемир	Левемир ФлексПен	1500	Ново Нордиск А/С, Дания	2 263,68	2 788,36	1,86	0,33	23,1	15 682,59

Примечания: * НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — регулируемая оптовая надбавка [25]; ** — стоимость, которую производитель планирует перерегистрировать в соответствии с Правилами [26].

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа [27]

Сердечно-сосудистое заболевание	Частота встречаемости, %
Артериальная гипертензия	69,10
Нарушения сердечного ритма	29,40
Стенокардия	27,30
Хроническая сердечная недостаточность	16,30
Инфаркт миокарда	10,20
Инсульт	7,00

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5). Частота чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при инфаркте миокарда составляет 75 %, в связи с чем средневзвешенные затраты на лечение инфаркта миокарда составят 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре, согласно ПГГ на 2020 г., составляет 34 713,70 руб. [28].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение $HbA_{1c} < 7\%$ позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [30]. Так, ожидается снижение частоты всех ССС на 29 % (95 % ДИ 0,51—0,98), инсульта — на 32 % (95 % ДИ 0,46—0,99).

Помимо прямых затрат на лекарственную терапию и лечение обострений учитывали также косвенные затраты, ассоциированные с оплатой временной нетрудоспособности и недополученным объёмом ВВП в результате временной нетрудоспособности. Частота летальных исходов при СД 2, по данным фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, составляет 40,6 на 100 000 больных или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали медиану среднемесячной заработной платы за 2018 г. в 42 364,00 руб. [31]. В этом случае

среднедневная заработная плата составит 1 412,13 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объёма недополученного ВВП учитывали, что в 2018 г. он был 103 626,60 млрд руб. Трудоспособное население России в 2018 г. составило 82 264,00 тыс. человек (56,01 %) при общей численности населения 146 880,00 тыс. человек. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2018 г. составил 1 259 683,46 руб. за год или 3 451,19 руб. за календарный день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях: инфаркт миокарда — 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые инсулины и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты), а также расчётные данные по стоимости тяжёлой гипогликемии;
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты), и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Результаты

В результате непрямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир, проведённого через общего компаратора — инсулин гларгин 100 ЕД/мл — и основанного на вычислении ОШ исходя из соотношения числа пациентов, достигших/не достигших целевого уровня HbA_{1c} (см. табл. 1), были получены следующие результаты (табл. 6).

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ [29]

Заболевание	КСГ		Коэф- фициент затрат	Стоимость законченного случая, руб.	Среднее значение сто- имости, руб.
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	75 675,87
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120 803,676	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	120 225,11
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	73 245,907	
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	137 813,389	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	149 616,047	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	38 879,344	54 326,94
	st13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	69 774,537	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	97 892,634	112 559,17
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	87 478,524	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	108 306,744	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	156 558,787	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	58 232,23
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	59 013,29	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	24 299,59	37 143,66
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	41 916,79
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	53 459,098	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»				64 164,40
Реабилитация после инсульта	Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 «Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3-6 баллов по ШРМ)» — среднее значение КЗ				119 105,17

Таблица 6

Результаты непрямого сравнения клинической эффективности и переносимости инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир

Направление сравнения	Достижение целевого уровня HbA_{1c}		Тяжёлые гипогликемии	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин гларгин 100 ЕД/мл	1,20	(1,02; 1,42)	0,58	(0,40; 0,82)
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл → инсулин детемир	1,06	(0,92; 1,22)	1,01	(0,86; 1,12)
Непрямое сравнение инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин детемир	1,27	(1,02; 1,58)	0,72	(0,56; 0,88)

Вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл достоверно выше (на 20 %), чем при использовании инсулина гларгин 100 ЕД/мл. ОШ для сравнения инсулин гларгин 100 ЕД/мл → инсулин детемир составило 1,06, причём доверительный интервал пересекает значение 1,0, что свидетельствует о сопоставимой эффективности этих аналогов инсулина и совпадает с данными прямых сравнительных исследований (в частности, при анализе практики инсулинотерапии у 16 341 больного СД 2 [32]). Непрямое сравнение рассчитанных значений ОШ для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир показало, что вероятность достижения у больных уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при применении гларгина достоверно выше (на 27 %). Высчитанная частота достижения компенсации СД 2 в течение 6-месячного периода составила 25,3 % для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и, с учётом вышеприведённого ОШ, 19,9 % для инсулина детемир. Прямые затраты на препараты представлены в табл. 1, они высчитаны на основе дозировок, определённых в ходе непрямого сравнения препаратов из расчёта массы тела больного в 70 кг. Видно, что суточные дозировки инсулина детемир по результатам непрямого сравнения ожидаются выше на 13,8 % в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл. В то же время с учётом разницы в стоимости этих препаратов годовой курс инсулина гларгин 300 ЕД/мл по стоимости не различается с таковым у инсулина детемир. Эти затраты, как мы покажем далее, не всегда являются экономическим основанием для принятия решения о назначении того или иного инсулина, поскольку они не отражают общие расходы (прямые и косвенные) на лечение.

Параметр ОШ в отношении вероятности развития тяжёлого гипогликемического события статистически достоверно ниже у инсулина гларгин 300 ЕД/мл (см. табл. 6). Если считать, что в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл в течение года происходит одна тяжёлая гипогликемия, то тогда в группе инсулина детемир ожидается 1,38 таких событий. При этом расчёт показывает разницу в более чем

5 000 руб. на лечение тяжёлой гипогликемии в группах (табл. 8).

В табл. 7 представлены прямые медицинские и немедицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также косвенные (потери ВВП) затраты (расходы). Расчёты свидетельствуют о том, что в целом затраты на лечение инсулином гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковые на лечение инсулином детемир. При этом с медицинской точки зрения инсулин гларгин имеет некоторые преимущества по сравнению с инсулином детемир:

- все 100 % больных могут применять инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1 раз в сутки, в то время как процент получающих детемир однократно в день при СД 2 — не более половины [33], что не вполне удобно для длительного лечения и, возможно, лежит в основе того, что в 52,7 % случаев через 24 мес. происходит отказ больных от введения препарата [32], а это крайне негативно может сказаться на прогнозе заболевания;
- количество гипогликемий симптомных, тяжёлых меньше;
- возможно «гибкое» дозирование инсулина гларгин 300 ЕД/мл (3 ч до/после привычного времени введения) без ущерба клиническому эффекту [34].

Уместно отметить, что тем, кому показан инсулин детемир, его следует назначать, несмотря на вышеприведённые аргументы в пользу инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты (табл. 9) подтверждает выводы основного сценария об экономической целесообразности применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл с точки зрения общих расходов на лечение СД 2 в течение года (табл. 8). Можно, конечно, считать, что потенциальное снижение расходов на 4—5 % не так существенно, но если вспомнить о числе больных, нуждающихся в эффективной и безопасной инсулинотерапии, то экономические выгоды применения более дешёвых программ терапии становятся очевидными.

Таблица 7

Затраты в зависимости от достижения / не достижения компенсации СД 2 (1 случай, руб.)

Сердечно-сосудистое событие	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Прямые немедицинские затраты (руб.)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Непрямые затраты (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)
Артериальная гипертензия	17 780,87	12 624,42	6 327,22	3 028,87	2 150,50	15 463,43	7 402,43	5 255,72
Нарушения сердечного ритма	11 065,04	7 856,18	6 327,22	1 288,70	914,97	15 463,43	3 149,51	2 236,15
Стенокардия	11 013,27	7 819,42	11 863,54	2 243,71	1 593,04	28 993,92	5 483,53	3 893,30
Хроническая сердечная недостаточность	4 733,32	3 360,66	11 863,54	1 339,65	951,15	28 993,92	3 274,05	2 324,57
Инфаркт миокарда	12 242,48	8 692,16	96 490,09	6 818,25	4 840,96	235 817,24	16 663,49	11 831,08
Инсульт	11 234,34	7 639,35	120 217,16	5 829,82	3 964,27	293 805,09	14 247,80	9 688,50
Суммарно	68 069,32	47 992,19		20 549,01	14 414,89		50 220,81	35 229,32

Таблица 8

Затраты на лечение СД 2 инсулином гларгин 300 ЕД/мл и инсулином детемир (на 1 пациента/год, руб.)

Тип затрат	Инсулин-гларгин 300 ЕД/мл	Инсулин-детемир	Разница инсулин гларгин 300 ЕД/мл-инсулин детемир
<i>Прямые затраты</i>			
Затраты на инсулинотерапию	15 856,33	15 682,59	173,74
Затраты на лечение ССС-осложнений*	63 882,66	64 064,08	-181,42
Затраты на лечение тяжёлой гипогликемии**	15 180,00	20 948,84	-5 768,84
Оплата временной нетрудоспособности	19 894,88	19 325,28	-569,60
Суммарно прямые затраты	114 813,87	120 020,79	-6 346,12 (-4,3 %)
<i>Непрямые затраты</i>			
Недополученный ВВП***	46 226,00	47 230,12	-1 004,12 (-2,1 %)
Итого общие затраты	161 039,87	167 250,91	-7 350,24 (-3,7 %)

Примечания: * — с учётом всех событий для пациентов, как достигших, так и не достигших целевого уровня HbA_{1c}; ** — научно обоснованное допущение о количестве тяжёлых состояний (см. в тексте); *** — в результате временной нетрудоспособности.

Таблица 9

Анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты

Изменение цены на инсулин детемир (за ЕД)	Изменение цены на инсулин гларгин 300 ЕД/мл (за ЕД)										
	-50 %	-40 %	-30 %	-20 %	-10 %	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
30 %	-18,5 %	-7,5 %	-16,5 %	-15,4 %	-14,4 %	-13,3 %	-2,3 %	-1,3 %	-0,2 %	0,8 %	1,9 %
20 %	-17,7 %	-16,6 %	-15,6 %	-14,5 %	-13,5 %	-12,4 %	-3,4 %	-0,3 %	0,7 %	1,8 %	2,8 %
10 %	-16,8 %	-15,7 %	-14,7 %	-13,6 %	-12,5 %	-10,5 %	-4,4 %	0,6 %	1,7 %	2,7 %	3,8 %
0 %	-15,9 %	-14,8 %	-11,5 %	-7,9 %	-5,7 %	-3,7 %	-1,6 %	1,8 %	2,7 %	4,2 %	4,8 %
-10 %	-5,0 %	-3,9 %	-2,8 %	-1,7 %	-0,6 %	0,4 %	1,5 %	2,6 %	3,7 %	4,8 %	5,8 %
-20 %	-4,0 %	-2,9 %	-1,8 %	-0,7 %	0,3 %	1,4 %	2,5 %	3,6 %	4,7 %	5,8 %	6,9 %
-30 %	-3,1 %	-2,0 %	-0,9 %	0,2 %	1,3 %	2,4 %	3,5 %	4,6 %	5,7 %	6,8 %	7,9 %

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на непрямом сравнении, показал, что суммарные затраты (прямые и не прямые) на применение препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковых при применении препарата инсулин детемир и даже имеют тенденцию к тому, чтобы быть ниже, несмотря на равную стоимость собственно инсулинотерапии (расходы на лекарства). Основной механизм снижения расходов — предупреждение тяжёлых гипогликемических событий, что более эффективно делает инсулин гларгин 300 ЕД/мл. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственно исследования, в котором бы можно было сравнить эти аналоги инсулина в реальных отечественных условиях как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, может в некоторой степени влиять на результат непрямого сравнения.

Вместе с тем, неоспоримыми фактами являются:

- различия в фармакодинамике и фармакокинетике инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир;
- разница в частоте гипогликемий, в том числе и тяжёлых;
- улучшение гликемического профиля, особенно у пожилых после перевода с инсулина детемир на инсулин гларгин 300 ЕД/мл [35].

Данные различия отражают динамику развития фармакологии — от более простых к инновационным инсулинам для повышения приверженности терапии, а через неё — к компенсации СД 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Финансирование данной научно-исследовательской работы осуществлено АО «Санофи Россия» (Москва), при этом получены независимые результаты.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи; Зырянов С.К. — концепция исследования, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Cand. Sci. Biology, General Director of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Russia, Moscow

Литература / References

1. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382—386. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2
2. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):513—517. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049
3. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа. Препринт WP8/2018/01. Государственное и муниципальное управление. — М.: 2018. [Popovich LD, Potapchik EG, Svetlichnaya SV. Otsenka ehkonomicheskikh vygod ot realizatsii ehfektivnykh programm bor'by s saharnym diabetom 2-go tipa. Preprint WP8/2018/01. Gosudarstvennoe imunicipal'noe upravlenie. Moscow: 2018. (In Russ).]
4. Дедов И.И. Лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом в непростых условиях // *Фармацевтический вестник.* — 2009; — №10(342). — С.8. [Dedov II. Lekarstvennoe obespechenie bol'nyh saharnym diabetom v neprostykh usloviyakh. *Farmaceuticheskij vestnik.* 2009;542(10);8. (In Russ).]
5. Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа) // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет».* — 2012. — №1. — С.4—10. [Nedogoda SV, Sabanov AV, Barykina IN. Sravnitel'naya otsenka primeneniya analogov insulina u bol'nyh saharnym diabetom v Rossijskoj Federacii (analiticheskij obzor s elementami farmakoekonomicheskogo analiza). *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvyпуск «Diabetes Mellitus».* 2012;(1):4—10. (In Russ).]
6. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in insulin-naïve Type 2 Diabetes: The randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147—2154. DOI: 10.2337/dc18-0559
7. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №1. — С.4—11. [Belousov DYU, Karpov OI. Economic aspects of second generation insulin analogs in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(1):4—11. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10053
8. Zhang J, He X, Wang K, et al. Association of severe hypoglycemia with all cause mortality and complications among patients with diabetes mellitus. *Value in Health.* 2019;22(S.3):S585.
9. Brennan A, Pollard D. A health economic and decision modelling analysis plan for an integrated database of over 100 clinical trials measuring hypoglycaemic attacks for people with diabetes: a hedmap for hypo resolve // *Value in Health.* 2019;22(S.3):S577.
10. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и соавт. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2 // *Клин фарм терап.* — 2009. — Т.18. — №2. — С.92—96. [Shestakova MV, Khalimov YuSh, Novikov VI, et al. Clinical and economic analysis of the use of insulin glargine in diabetes mellitus type 2. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2009;18(2):92—96. (In Russ).]
11. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т.19. — №1. — С.30—43. [Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(1):30—43 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM7784
12. Abitbol A, Brown RE, Jandani D, et al. Real-World health outcomes of insulin glargine 300 U/mL vs insulin glargine 100 U/mL in adults with Type 1 and Type 2 Diabetes in the Canadian LMC Diabetes Patient Registry: The REALITY Study. *Can J Diabetes.* 2019;43(7):504—509.e1. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.04.012
13. Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, et al. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: Real-world results from the DELIVER Naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1596—1605. DOI: 10.1111/dom.13693
14. Xie L, Wei W, Pan C, et al. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther.* 2011;28(11):1000—1111. DOI: 10.1007/s12325-011-0074-5
15. Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1083—91. DOI: 10.1185/03007995.2013.811403
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) <https://www.cadth.ca/> Ссылка активна на 10.02.2020.
17. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России; 2017. — 32с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamykh-sravneniy-LP-2017-g.pdf> Ссылка активна на 12.02.2020.
18. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions* / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ).]
19. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiolegiya: Osnovy dokazatel'noy mediciny.* Moscow: Media Sfera; 1998.].
20. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, et al. Rates of hypoglycemia predicted in patients with type 2 Diabetes on insulin glargine 300 U/mL versus first- and second-generation basal insulin analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):617—633. DOI: 10.1007/s13300-019-0568-8
21. Колбин А.С., Курьелёв А.А., Балыкина Ю.Е., и др. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №2. — С.25—35. [Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(2):25—35. (In Russ)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070
22. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(5):395—404. DOI: 10.1002/dmrr.2500
23. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика.* — 2017. — №3. — С.4—15. [Belousov DYU, Karpov OI. Cost Estimate while Transferring Patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2017;(3):4—15. (In Russ).]
24. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 14.01.2020.
25. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predelnye razmery optovykh nadbavok i predelnye razmery roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennyye preparaty ustanovlennyye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 11.02.2020.
26. Постановление Правительства РФ №1683 от 16.12.2019 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в части государственной регистрации и перерегистрации предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1683 of 16.12.2019 “O vnesenii izmenenii v nekotorye akty Pravitelstva Rossiiskoi Federatsii v chasti gosudarstvennoy registratsii i pereregistratsii predelnykh otpusknykh tsen na lekarstvennyye preparaty vkluchennyye v perechen zhizненно neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov”. (In Russ).] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/1r1w7sArETmZp70rvrcRLUyWCOHOotEPk.pdf> Ссылка активна на 13.03.2020.

27. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.443—456. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2) // *Diabetes mellitus*. — 2016. — Т. 19. — №6. — С. 443-456. doi: 10.14341/DM8146. (In Russ).] Доступно по: <https://dia-endojournals.ru/dia/article/view/8146>. Ссылка активна на 20.01.2020
28. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1506 of December 10, 2018 "O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov". (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/>, Ссылка активна на 01.11.2019.
29. Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования. [Instrukciya po gruppirovke sluchaev, v tom chisle pravila ucheta klassifikacionnykh kriteriev, i podhodam k oplate medicinskoj pomoshchi v ambulatornykh usloviyakh po podushevomu normativu finansirovaniya. (In Russ).] Доступно по: <http://ffoms.ru/documents/the-orders-oms/> Ссылка активна на 20.01.2020.
30. Chen S, Hou X, Zhou X, et al. The long-term effectiveness of metabolic control on cardiovascular disease in patients with diabetes in a real-world health care setting — A prospective diabetes management study. *Prim Care Diabetes*. 2019pii: S1751-9918(19)30004-X. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.09.006
31. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2018 гг. [Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po sub'ektam Rossijskoj Federacii za 2000-2018 gg. (In Russ).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.02.2020.
32. Ji L, Zhang P, Zhu D, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1116—1126. DOI: 10.1111/dom.12920
33. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2
34. Pscherer S, Chou E, Dippel FW, et al. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: A primary care database analysis. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(5):377—84. DOI: 10.1016/j.pcd.2015.01.011
35. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(4):252—257. DOI: 10.1089/dia.2015.0290.
36. Bailey TS, Wu J, Zhou FL, et al. Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes Obes Metab*. 2019;(21):2384—2393. DOI: 10.1111/dom.13818

Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба

Крысанов И. С.^{1,2,3}, Крысанова В. С.^{1,4,5}, Карпов О. И.⁶, Ермакова В. Ю.^{1,2,4}

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

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

³ — ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

⁴ — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

⁵ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск

⁶ — АО «Санофи Россия», Россия, Москва

Аннотация. Введение. Распространённость сочетанной патологии — бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД) до конца не изучена. При таком сочетании патологий отмечается более тяжёлое течение процессов, снижающих качество жизни пациентов и увеличивающих социально-экономическое бремя заболеваний. Целью настоящего исследования была оценка экономического бремени неконтролируемой тяжёлой БА (ТБА) в сочетании с АД тяжёлого течения применительно к отечественным условиям. Материалы и методы. Анализ проведён для популяции взрослых пациентов с применением восходящего подхода к анализу затрат. Позиция исследования — «Государство», оценены прямые медицинские и немедицинские, а также непрямые затраты на двух моделях. Модель 1 — предусматривала текущую практику лечения, модель 2 — лечение с применением дупилумаба. Результаты. Средневзвешенные затраты на 1 пациента в модели 1 составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД составила 15 %. Применение дупилумаба (модель 2) позволяет снизить уровень общих средневзвешенных расходов на 903 905,14 руб. Общее экономическое бремя рассматриваемой сочетанной патологии составило порядка 17,6 млрд руб. при текущей клинической практике и при лечении дупилумабом — 12,4 млрд руб. (разница составит 5,2 млрд руб., или ожидаемое снижение бремени на 29,2 %). Выводы. Более широкое внедрение в клиническую практику препарата дупилумаб, который позволяет достичь контроля в лечении как ТБА, так и тяжёлого АД, должно обеспечить снижение расходов на лечение и, как следствие, уменьшение социально-экономического бремени этих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма; атопический дерматит; бремя заболевания; дупилумаб

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26

Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis

Krysanov IS^{1,2,3}, Krysanova VS^{1,4,5}, Karpov OI⁶, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Russia, Moscow

³ — FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

⁴ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow

⁵ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Russia, Krasnogorsk

⁶ — JSC Sanofi Russia, Moscow

Abstract. The prevalence of comorbidity — asthma and atopic dermatitis — is not understood well yet. More severe processes decreasing quality of life and increasing a social-economic burden of disease are occurred in such kind comorbidity. Aim: an evaluation of economic burden of non-control severe asthma in combination with severe atopic dermatitis in the local conditions. Materials and methods. Analysis has been performed for adult patients; the bottom-up approach of costs evaluation was used. Direct medical and non-medical as well as indirect costs were calculated for two models: Model 1 — current practice of the treatment,

Model 2 — treatment with Dupilumab. *Results.* Model 1 — Weighted average expenditures for one patient were 3,1 mln RUR, indirect costs were dominated (76 % from the total), severe atopic dermatitis had 15 % of total. Model 2 (with Dupilumab) — Dupilumab has decreased the total weighted average cost on 903 905 RUR. The total economic burden of comorbidity was 17,6 bln RUR in the current treatment option, and 12,4 bln RUR in Dupilumab hand (different is 5,2 bln RUR, or burden decrease is expected on 29,2 %). *Conclusion.* The wider introduction of Dupilumab into clinical practice, which allows achieving control in the treatment of severe asthma and severe atopic dermatitis, should reduce treatment costs and reduce the socio-economic burden of these diseases as a result.

Keywords: burden of disease; bronchial asthma; atopic dermatitis; dupilumab

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;(3):15-26. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых заболеваний системы органов дыхания, которое встречается почти у 334 млн человек [1]. Только в России, по официальным статистическим данным, зарегистрировано около 1,6 млн больных БА [2]. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель может быть значительно выше — почти 6 млн человек [3]. БА зачастую сопровождается и другими хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается при обострении астмы, что увеличивает расходы здравоохранения, не прямые затраты вследствие временной нетрудоспособности, инвалидизации и преждевременной смертности в экономически активном возрасте в странах с различным уровнем развития здравоохранения [4–6].

Всемирная организация здравоохранения измеряет глобальное бремя болезней в количестве лет жизни, утраченных в результате инвалидности. Этот временной показатель сочетает годы жизни, потерянные в связи с состоянием здоровья, не отвечающим критериям полного здоровья, а также из-за преждевременной смертности [7]. Согласно последним опубликованным данным, БА занимает по социально-экономическому бремени 28-е место среди всех заболеваний [8]. При этом за счёт внедрения эффективных и удобных в применении средств контроля заболевания за последние 25 лет в европейских странах удалось снизить бремя в 3 раза. Подобных работ по снижению бремени дерматита в литературе практически нет, по-видимому, из-за того, что до последнего времени «прорывных» препаратов для радикального решения проблемы заболевания, что произошло в терапии БА, не было. А вместе с тем кожные заболевания среди всех нефатальных состояний также занимают высокое место (4-е) по распространённости, а дерматит является одним из самых часто встречающихся среди них [9, 10].

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее часто встречающихся хронических системных воспалительных заболеваний кожи с распространённостью 3,1—5,5 % во взрослой популяции

[11, 12]. По европейским данным, среднетяжёлое и тяжёлое течение АД отмечается более чем в половине случаев, сопровождаясь хроническими нарушениями кожного покрова, инфицированием и принося страдания и снижая качество жизни [13]. Тяжесть заболевания обуславливает и его более высокое социально-экономическое бремя ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациентов и производительность труда [14]. У пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к тяжёлым иммунным реакциям, сопровождающимся избыточной продукцией как иммуноглобулинов различных классов, так и медиаторов воспаления (в частности, интерлейкинов), мультиморбидность может проявляться последовательным развитием и сочетанием нескольких атопических заболеваний на протяжении всей жизни [15]. Как стало известно, в основе патогенеза воспаления при БА и АД в определённой степени лежат общие механизмы воспаления, что сделало возможным создание первого препарата, применяющегося при обоих этих заболеваниях.

Вместе с тем, экономическая актуальность применения новых средств во многом зависит от важности проблемы, например, от распространённости патологии. Обратимся к статистике сочетания БА и АД. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе [16] 218 исследований (688 927 пациентов) было показано, что общая распространённость БА среди пациентов с АД составляет порядка 25,7 % (95 % ДИ 23,7—27,7). При этом было обнаружено всего несколько исследований, в которых данная проблема рассматривалась с учётом тяжести течения данных заболеваний, при среднетяжёлом и тяжёлом течении АД (6 453 пациента) БА встречается в 28,1 % случаев (95 % ДИ 22,7—33,8). Полученные данные корреспондируют с результатами проведённого нами ранее опроса отечественных экспертов, продемонстрировавшим, что сочетание тяжёлого АД с БА встречается в 30 % случаев [17].

При анализе данных пациентов с тяжёлой формой БА (ТБА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в 38 % случаев был установлен диагноз интеркуррентного АД, при

этом в 19 % отмечалось лёгкое течение заболевания, в 11 % — среднетяжёлое и в 8 % — тяжёлое течение [18]. Данное исследование является одним из немногих, где учитывается как тяжесть течения БА, так и АД. Выявленная распространённость АД при ТБА оказалась значительно выше, чем было известно ранее [19]. У таких пациентов отмечается более тяжёлое течение обоих заболеваний, тенденция к повышению потребности в системной глюкокортикостероидной терапии, что связано с риском осложнений, дополнительно увеличивающих социально-экономическое бремя заболеваний и значительно снижающих качество жизни [20, 21].

В последние годы большой интерес вызывают эффективные препараты таргетной терапии, действие которых направлено на подавление Th2-иммунного ответа, а также воздействующие на белки, участвующие в развитии воспаления [22]. Хорошо известные (омализумаб) и новые (реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб) ГИБП, применяющиеся для лечения БА, неэффективны при АД и не могут поэтому быть использованы при сочетании ТБА с АД тяжёлого течения в качестве единого средства для одновременной терапии обоих заболеваний [23].

Единственным препаратом для терапии данной группы пациентов является дупилумаб, первый в классе моноклональных антител, блокирующий передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путём специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 [24] и тем самым существенно уменьшающий воспаление как в бронхах, так и в коже [25—28]. В нашей стране дупилумаб с 2020 г. включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в Перечень лекарственных препаратов для льготных категорий граждан [29].

Экономические аспекты применения дупилумаба при ТБА в отечественных условиях уже изучались ранее. Было показано, что прямые и косвенные затраты больше при неконтролируемой ТБА вследствие частых обострений, госпитализаций и инвалидизации в сравнении с таковыми при эффективно контролируемой дупилумабом ТБА [30]. Затраты и их изменение при лечении дупилумабом при сочетанной патологии (ТБА и АД тяжёлого течения) остаются неисследованными.

Целью настоящего исследования была оценка экономического бремени сочетанной патологии ТБА и АД тяжёлого течения в отечественных условиях и влияние на него дупилумаба.

Задачи:

- провести поиск и анализ научных публикаций по заболеваемости и распространённости ТБА в сочетании с тяжёлым АД в мире и в России;
- рассчитать экономическое бремя ТБА в сочетании с тяжёлым АД для Российской Федерации;

- провести оценку влияния дупилумаба на уровень затрат на лечение ТБА и АД тяжёлого течения.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «стоимость болезни» (англ. cost-of-illness, COI) и анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA).

Материалы и методы

Настоящий анализ проводился для взрослых пациентов с сочетанной патологией с применением восходящего подхода к оценке затрат, согласно которому рассчитываются средневзвешенные затраты на одного пациента с последующим прогнозом бремени на всю когорту. В анализ были включены следующие виды затраты:

- прямые медицинские (затраты на лекарственную терапию, визиты к врачу в условиях амбулаторно-поликлинического звена, скорую медицинскую помощь (СМП), оказание медицинской помощи в условиях дневного и круглосуточного стационаров при обострениях процесса, оказание помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ));
- прямые немедицинские (выплаты пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ), выплаты пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации), социальная поддержка инвалидов);
- косвенные (расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом, недопроизводство валового внутреннего продукта (ВВП)).

Формула для определения общих затрат на ведение пациентов имела следующий вид:

$$\text{Cost} = \text{DC}_m + \text{DC}_{nm} + \text{IC}$$

где: *Cost* — общая стоимость;
 DC_m (*medical Direct Costs*) — прямые медицинские затраты;
 DC_{nm} (*non-medical Direct Costs*) — прямые немедицинские затраты;
 IC (*Indirect Costs*) — косвенные затраты.

Использована опубликованная ранее (Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И., 2019) методика моделирования популяции больных с ТБА и затрат на их ведение и лечение [30]. Разработаны две модели пациента: модель 1 — текущая практика лечения ТБА и АД тяжёлого течения; модель 2 — предусматривала для такой же патологии применение дупилумаба в качестве средства таргетной терапии. Затраты на лекарственную терапию (базисную и ГИБП) в рамках

текущей практики были рассчитаны на основании данных IMS по количеству препаратов для лечения БА, с учётом данных регистра больных ТБА [31]. Затраты на базисную терапию за 1 год составили 23 044 руб./пациент. При добавлении ГИБП к терапии затраты на базисные препараты сокращаются до 15 959 руб. (снижения потребности вследствие улучшения контроля заболевания) [30]. В рамках текущей практики около 1 % пациентов с неконтролируемой ТБА получают ГИБП, при этом наиболее часто используемым является омализумаб. Средневзвешенные затраты на ГИБП на 1 пациента в 2018 г. составили 846 528,46 руб. [30].

При оценке затрат на дупилумаб для второй модели пациента использована зарегистрированная цена с учётом НДС (10 %) и средневзвешенного размера предельной региональной оптовой надбавки (11,845 %) [32, 33]. Расчёт произведён для методики введения дупилумаба по 300 мг подкожно каждые 2 недели [24]. Стоимость упаковки препарата 69 552,00 руб., с учётом НДС и надбавки — 85 569,48 руб. Стоимость на год лечения с учётом кратности введения — 1 112 403,21 руб./больной (85 569,48 руб. × 13 упаковок).

Прямые медицинские затраты на ведение пациентов с ТБА были рассчитаны с учётом: затрат на лекарственную терапию (базисная и ГИБП), один визит к врачу в год, оказание медицинской помощи в условиях дневного или круглосуточного стационара при обострении, оплата пребывания в ОРИТ, вызов бригады СМП. Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии), включённых в анализ, представлена в таблице 1. При анализе расходов в рамках двух моделей пациентов учитывалось влияние применения ГИБП на частоту обострений, госпитализаций при

обострениях и необходимость нахождения пациента в условиях ОРИТ [34].

Расходы на стационарное лечение рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного или дневного стационара за счёт средств ОМС, согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [35], с учётом методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС Федерального фонда ОМС [36] и методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» [37] — был определён коэффициент затратноёмкости (КЗ) для соответствующей клинико-статистической группы (КСГ).

Расчёт осуществлялся по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК$$

где: *C* — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; *H* — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; *K3* — коэффициент затратноёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации; *ПК* — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточно стационара — 0,65).

Таблица 1

Характеристика прямых медицинских нелекарственных затрат, включённых в оценку экономического бремени ТБА

Медицинская услуга	Стоимость, руб.	Источник информации
<i>Тяжёлая форма БА (неконтролируемое течение)</i>		
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 414,4	Программа государственных гарантий, 2020 год
Вызов бригады СМП	2 428,6	
Лечение при обострении в условиях дневного стационара (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	11 045,4	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год; Программа государственных гарантий, 2020 год
Лечение в условиях круглосуточного стационара с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии (КСГ st36.003; КЗ=5,35)	120 716,9	
Доплата за пребывание в ОРИТ в сутки	29 000,00	Программа государственных гарантий, 2020 год

Примечания: БА — бронхиальная астма; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; КЗ — коэффициент затратноёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа; ОМС — обязательное медицинское страхование; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СМП — скорая медицинская помощь; ФФОМС — Федеральный фонд обязательного медицинского страхования.

Учёт прямых немедицинских затрат предусматривал выплаты по листам ВУТ, выплаты пенсий по инвалидности, социальную поддержку инвалидов [31] с учётом численности и распределения по возрасту экономически активного населения с ТБА, среднего размера начисленной заработной платы в 2019 г. (согласно данным федеральной службы государственной статистики 47 468 руб. в месяц или 1 560,6 руб. за календарный день). Размер возмещения был рассчитан без понижающих коэффициентов. Расчёт выплат по инвалидности и социальной поддержки (табл. 2) произведён с учётом данных регистра ТБА [31] о частоте инвалидизации на фоне базисной терапии и приёма ГИБП.

Непрямые (косвенные) затраты рассчитывались как потери ВВП вследствие экономического ущерба от ВУТ и инвалидизации в трудоспособном возрасте, исходя из количества дней нетрудоспособности за год, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день. В случае инвалидности при ТБА [38], размер недополученного ВВП рассчитывали на период до потери экономической активности, который с учётом пенсионного возраста, среднего возраста пациентов, а также доли

мужчин и женщин [31] составил 12,4 года (средневзвешенное значение).

Ранее нами уже была проведена оценка экономического бремени тяжёлого АД [17]. Так как в рамках настоящего исследования стояла задача по оценке расходов на ТБА в сочетании с тяжёлым АД, затраты на ведение и лечение пациентов с тяжёлым АД были актуализированы в соответствии с обновленными данными на момент проведения расчётов и с учётом последних клинических данных о влиянии применения дупилумаба на частоту использования препаратов для «терапии спасения» (англ. rescue therapy), таких как топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина для наружного применения, циклоспорин, в среднем частота использования данной группы препаратов на фоне терапии дупилумабом снижается в 5 раз [39]. Также терапия дупилумабом позволяет почти в 2 раза снизить частоту развития осложнений [39]. Таким образом, общие средние затраты в рамках текущей практики на 1 пациента с тяжёлым АД трудоспособного возраста составили 823 651,94 руб. и нетрудоспособного возраста — 176 405,98 руб., подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Социальные выплаты по инвалидности, учтённые при оценке бремени заболевания

Категории получателей	Пенсия, руб. в месяц	Ежемесячные денежные выплаты, руб.	Набор социальных услуг, руб.	Суммарно в месяц, руб.	Суммарно за год, руб.
Инвалиды III гр.	4 491,30	2 227,55	1 155,06	7 873,91	94 486,92
Инвалиды II гр.*	5 283,84	2 782,67	1 155,06	9 221,57	110 658,84
Инвалиды I гр.	10 567,73	3 896,43	1 155,06	15 619,22	187 430,64

Примечание: * — за исключением инвалидов с детства.

Таблица 3

Затраты, ассоциированные с ведением и лечением 1 пациента с тяжёлым АД в течение 1 года в рамках текущей практики

Показатель	Затраты, руб.
Прямые медицинские затраты	
Затраты на лекарственную терапию, руб.	50 327,55
Обострение тяжёлого АД	
Затраты на стационарное лечение при обострении тяжёлого АД, руб.	23 515,35
Затраты на амбулаторное лечение при обострении тяжёлого АД, руб.	30 210,17
ИТОГО на ведение обострения, руб.	53 725,52
Осложнения тяжёлого АД	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 823,03
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	2 670,56
Сумма, руб.	7 493,60
<i>Микотическая инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 174,32
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	937,04
Сумма, руб.	5 111,36

Таблица 3 (продолжение)

Показатель	Затраты, руб.
<i>Вирусная инфекция</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	4 881,32
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	510,51
Сумма, руб.	5 391,83
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	0,00
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	3 432,25
Сумма, руб.	3 432,25
<i>Осложнения АД со стороны глаз</i>	
Затраты на стационарное лечение, руб.	2 013,83
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение, руб.	391,08
Сумма, руб.	2 404,91
ИТОГО на осложнения заболевания, руб.	23 833,95
Сопутствующие заболевания	
Хроническая почечная недостаточность	4 904,52
Аллергический ринит	8 400,21
Ксероз кожи	7 766,03
Дискинезия желчевыводящих путей	5 207,17
Хронический тонзиллит	565,76
Энтероколит	357,91
Хронический полипозный риносинусит	3 394,56
Пиодермия	17 922,79
ИТОГО на сопутствующие заболевания, руб.	48 518,95
Общие прямые медицинские затраты	176 405,98
Прямые немедицинские затраты	
Обострение заболевания	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	44 506,13
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	69 789,66
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	12 277,47
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	9 636,65
<i>Микотическая инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	3 706,41
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	4 759,80
<i>Вирусная инфекция</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	4 100,89
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	1 974,15
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	2 106,80
<i>Осложнения АД со стороны глаз (рецидивирующий конъюнктивит)</i>	
Выплаты по листам ВУТ (стационарное лечение)	3 823,45
Выплаты по листам ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	2 457,93

Таблица 3 (окончание)

Показатель	Затраты, руб.
Общие прямые немедицинские затраты	159 139,34
Непрямые затраты (для больного трудоспособного возраста)	
Обострение заболевания	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	203 280,84
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	70 773,86
Осложнения заболевания	
<i>Вторичная бактериальная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	59 899,75
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	43 643,88
<i>Микотическая инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	19 400,73
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	21 728,82
<i>Вирусная инфекция</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	19 728,39
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	9 389,95
<i>Доброкачественная лимфаденопатия</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	10 057,34
<i>Осложнения АД со стороны глаз (рецидивирующий конъюнктивит)</i>	
Потери ВВП в связи с ВУТ (стационарное лечение)	18 469,49
Потери ВВП в связи с ВУТ (амбулаторно-поликлиническое лечение)	11 733,56
Общие непрямые затраты	488 106,62
Общие средние затраты на ведение 1 взрослого пациента трудоспособного возраста с АД тяжёлого течения в течение 1 года, руб.	823 651,94

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

Для оценки бремени сочетанной патологии было рассчитано общее число пациентов с учётом ежегодного прироста больных 7 % (по данным ФЦП «Бронхиальная астма», 2011—2015 гг.) на 2019 год. При этом было принято допущение, что 90,2 % пациентов, состоящих на учёте, имеют среднетяжёлое или тяжёлое течение заболевания [30], среди тяжёлой формы БА — у 9,4 % имеет место неконтролируемое течение, несмотря на максимальный объём базисной терапии [30, 31], что является показанием для дупилумаба. Частота встречаемости тяжёлого АД у данной группы пациентов составляет 8 % [18].

С учётом полученного размера целевой популяции было рассчитано общее экономическое бремя для текущей практики и при применении дупилумаба по следующей формуле:

$$Bur = N \times Cost$$

где: *Bur* — экономическое бремя сочетанной патологии, руб.;

N — количество пациентов с сочетанием ТБА и тяжёлого АД, чел.;

Cost — средневзвешенные затраты на ведение и лечение 1 пациента с сочетанной патологией в условиях текущей практики или при применении дупилумаба, руб.

Результаты

Результаты расчёта средневзвешенных прямых и непрямых затрат на ведение и лечение 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД в условиях текущей практики и при применении дупилумаба представлены в таблице 4 и на рис. 1.

Затраты на 1 пациента с ТБА и тяжёлым АД при текущей практике ведения составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Следует отметить, что если рассматривать нозологии отдельно, то доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД составила 15 %. При применении у пациента с сочетанной патологией дупилумаба, который позволяет достичь контроля при лечении обоих заболеваний одновременно, общий уровень затрат составил 2,2 млн руб. Половина затрат при-

Таблица 4

Результаты расчёта средневзвешенных прямых и непрямых затрат на 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД, руб.

Показатель	Нетрудоспособный пациент		Пациент трудоспособного возраста	
	Модель 1 — Текущая практика	Модель 2 — применение дупилумаба	Модель 1 — Текущая практика	Модель 2 — применение дупилумаба
Затраты на базисную терапию	73 300,70	35 254,69	73 300,70	35 254,69
Затраты на ГИБП	8 465,28	1 112 403,21	8 465,28	1 112 403,21
Прямые медицинские нелекар- ственные затраты	532 937,99	346 008,49	532 937,99	346 008,49
Прямые немедицинские затраты	115 229,74	83 730,31	222 570,83	182 415,60
Непрямые затраты на текущий год	364 697,14	269 733,52	810 438,10	599 407,83
Непрямые затраты до окончания экономической активности	1 997 800,83	341 396,34	4 439 557,40	758 658,54
Итого	3 092 431,70	2 188 526,56	6 087 270,31	3 034 148,37

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

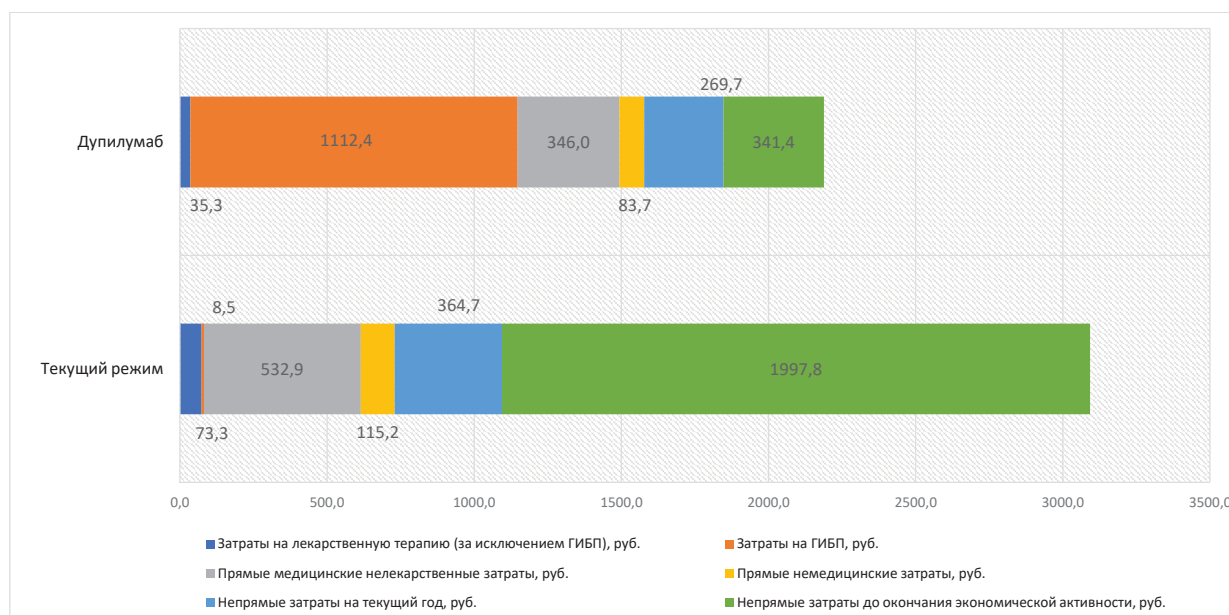


Рис. 1. Результаты оценки затрат на 1 пациента с ТБА в сочетании с тяжёлым АД, тыс. руб.

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

ходится собственно на препарат, при этом за счёт значительного снижения прямых и непрямых затрат вследствие клинического эффекта дупилумаба общий уровень расходов на 1 пациента с сочетанной патологией снижается на 903 905,14 руб.

Отдельно следует рассмотреть затраты на примере пациента трудоспособного возраста (табл. 4). Анализ официальных статистических данных показал, что доля трудоспособного населения составляет порядка 45 %, это обуславливает высокую социальную и экономическую значимость данной группы

населения при оценке влияния терапии на уровень расходов и качество жизни пациентов.

При рассмотрении экономически активного слоя населения разница между общими затратами на 1 пациента при текущем режиме и при использовании дупилумаба значительно увеличивается — до 3 053 121,95 руб., в основном за счёт роста объёма недополученного ВВП в результате инвалидизации до момента окончания экономической активности в условиях текущей клинической практики. Применение ГИБП у данной группы пациентов позволяет

достичь не только контроля ТБА, но и клинического улучшения тяжёлого АД, значительно снизив экономическую нагрузку на бюджет.

На завершающем этапе для оценки экономического бремени сочетанной патологии ТБА и тяжёлого АД был определён размер целевой когорты. Расчётное число пациентов с БА в Российской Федерации в 2019 г. составило 7,07 млн человек, или 4,8 % населения. При этом предполагаемое число пациентов с ТБА составит 756 тыс. человек, из которых у 71 тыс. пациентов возможно неконтролируемое течение заболевания. Наличие сопутствующего тяжёлого АД будет у 5 682 человек, среди которых около 45 % — пациенты трудоспособного возраста.

Таким образом, общее экономическое бремя ТБА и АД тяжёлого течения — 17,6 млрд руб. при текущей клинической практике (из табл. 4 — расходы на 1 больного 3 092 431,70 руб. $\times$ 5 682 чел.) и 12,4 млрд руб. (расходы на 1 больного 2 229 372,41 руб. $\times$ 5 682 чел.) при применении дупилумаба (разница составит 5,2 млрд руб.).

Обсуждение

Атопический дерматит и бронхиальная астма — единые звенья так называемого «атопического марша», являются при этом широко распространёнными хроническими заболеваниями во всем мире, которые поражают пациентов любого возраста и пола, тем самым приводя к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает.

Наличие как БА, так и АД у взрослых приводит к трудностям в социальных взаимодействиях, зачастую пациенты испытывают значительные психологические расстройства. Лица трудоспособного возраста представляют собой наиболее многочисленную группу, согласно данным Организации Объединённых Наций, они составляют 45 % населения планеты (около 3 млрд человек). В России на долю населения трудоспособного возраста приходится около 56 % от общей численности (146,8 млн человек по состоянию на 2018 г.). Нарастание груза хронических заболеваний сопровождается такими негативными последствиями, как снижение работоспособности даже у тех лиц, у которых болезнь не приводит к жизнеугрожающим последствиям (летальность, инвалидность, острая утрата трудоспособности в связи с обострением болезни), но провоцирует другие ограничения, не всегда заметные для окружения [40]. Это могут быть ограничения в физических, эмоциональных и других аспектах жизни пациента, которые влияют на социальную активность, возможности профессиональной реализации и т. д.

Настоящий анализ продемонстрировал важность оценки социально-экономического бремени сочетан-

ной патологии ТБА и тяжёлого АД, так как заболевания не только ухудшают клиническое течение друг друга, но и значительно увеличивают уровень экономического бремени для данной группы пациентов. Следует отметить, что в рамках настоящей работы не учитывались личные расходы граждан, которые также вносят дополнительный вклад в социально-экономическое бремя сочетанной патологии.

Оценка влияния применения дупилумаба показала, что более широкое его внедрение в клиническую практику должно позволить уменьшить как экономические, так и социальные аспекты бремени заболевания, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе и на основе анализа опыта практического применения.

Выводы

- Впервые в отечественных условиях выполнен расчёт социально-экономического бремени ТБА в сочетании с АД тяжёлого течения у взрослых пациентов.
- Средневзвешенные затраты на 1 пациента с ТБА и тяжёлым АД при текущей практике ведения составили 3,1 млн руб., наибольшая доля пришлась на непрямые затраты (до 76 %). Доля затрат на сопутствующий тяжёлый АД достигает 15 %.
- Применение у 1 пациента с сочетанной патологией дупилумаба позволяет снизить уровень общих средневзвешенных расходов на 903 905,14 руб.
- Разница между общими затратами на 1 пациента трудоспособного возраста при текущем режиме и при использовании дупилумаба составляет 3 053 121,95 руб.
- Применение дупилумаба может снизить экономическое бремя ТБА и тяжёлого АД на 5,2 млрд руб. (или на 29,2 %) по отношению к текущей практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва; в. н. с. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

Крысанова Вера Сергеевна

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 клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

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

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Россия, Москва; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow; Leading Researcher in FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

Krysanova Vera S.

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

Karpov Oleg I.

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

Dr. MD, PhD Sci. in Medicine, professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Russia, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD 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

- Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):2, 1–7. DOI: 10.5334/aogh.2412
- Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. Заболеваемость всего населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть II. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, i dr. Zaboлеваemost' vsego naseleniya Rossii v 2018 godu. Statisticheskie materialy. CHast' II. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Minzdrava Rossijskoj Federacii, FGBU «CНИИОИЗ» Minzdrava Rossijskoj Federacii; 2019. (In Russ.)] Доступно по: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> Ссылка активна на 11.06.2020.
- Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия // *Consilium Medicum* (Экстравыпуск). 2010;11—12. [Chuchalin AG. Achievements in the treatment of asthma in Russia in the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum* (Extras). 2010;11—12. (In Russ.)]
- Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации Российской Федерации по социальной политике и здравоохранению. «Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации». — М.: 2010. 15с. [Ekspertnyj sovet po zdavoohraneniyu Komiteta Soveta Federacii

Rossijskoj Federacii po social'noj politike i zdavoohraneniyu. «Social'no-ekonomicheskoe bremya bronhial'noj astmy i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih v Rossijskoj Federacii». Moscow: 2010. (In Russ.)]

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

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

7. Глобальное бремя болезней. Вопросы здравоохранения [Электронный ресурс]. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Global'noe bremya boleznej. Voprosy zdavoohraneniya [Internet]. Oficial'nyj sajt Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya (In Russ.)] Доступно по: https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/ru/ Ссылка активна на 05.11.2019.

8. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 [Internet] Доступно по: <http://www.globalasthmareport.org/index.html> Ссылка активна на 16.05.2020.

9. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(5):406—412. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5538

10. Seth D, Cheldize K, Brown D, et al. Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. *Curr. Dermatol. Rep*. 2017;6(3):204—210. DOI: 10.1007/s13671-017-0192-7

11. Ha J, Lee SW, Yon DK. 10-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Jan 29. DOI: 10.3345/cep.2019.01291
12. Price KN, Krase JM, Loh TY, et al. Racial and ethnic disparities in global Atopic Dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020 Feb 7. DOI: 10.1111/bjd.18938
13. Megna M, Patruno C, Balato A, et al. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):443–452. DOI: 10.1007/s00403-017-1739-y
14. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651. DOI: 10.1080/03007995.2016.1195733
15. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Гаджиева М.К., Луценко Л.С. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры // *Практическая пульмонология*. — 2019. — №3. — С.84–92. [Fomina DS, Serdotetskova SA, Gadzhieva MK, Lutsenko LS. Experience with the Use of Dupilumab as a Part of Complex Treatment of Asthma and Atopic Dermatitis in Adults in Real Clinical Practice: Literature Review and Clinical Cases. *Practical pulmonology*. 2019;(3):84–92. (In Russ).]
16. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.055
17. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.4–14. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(4):4–14. (In Russ).] DOI: 10.1016/2588-05192019-4-14
18. Lee JK, Han D. Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(6):661–662. DOI: 10.1016/j.anai.2018.02.026
19. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1132–1138. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.031
20. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
21. Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, et al. Asthma. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(2):110–123. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000104
22. Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д., и др. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии // *Лечащий врач*. — 2019. — №5. — С.32–37. [Revyakina VA, Taganov AV, Kuvshinova ED, et al. Atopic dermatitis, modern strategy in the therapy. *Lechashchiy vrach*. 2019;(5):32–37. (In Russ).]
23. Farnaz T, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;3(11):53–61. DOI: 10.2147/JAA.S107982. eCollection 2018
24. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (МНН Дупилумаб) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dupixent (MNN Dupilumab) [Internet]. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv. (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2d734674-0315-4c6e-8a29-86dacd4f46b7&t= Ссылка активна на 16.05.2020.
25. Gooderham M, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp K. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3S1):S28–S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.022
26. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41–49.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2018.08.005
27. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737–748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4
28. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
29. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-п [Электронный ресурс]. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2406-R of October 12, 2019 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72861778/> Ссылка активна на 16.05.2020.
30. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.4–12. [Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(3):4–12. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078
31. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ [Электронный ресурс]. [Registr pacientov s tyazhelej bronhial'noj astmoj na territorii RF [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmed.info/> Ссылка активна на 26.11.2018.
32. Методические рекомендации по расчёту затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. [Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskix issledovanij lekarstvennyh preparatov. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2017 g. №185-od. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-priprovedenii-kliniko-ekonomicheskix-issledovaniylekarstvennyh-preparatov-2017.pdf> Ссылка активна на 16.05.2020.
33. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predel'nye razmery optovyh nadbavok i predel'nye razmery roznichnyh nadbavok k cenam na zhizненно neobhodimye i vazhnejshie lekarstvennye preparaty, ustanovlennyye v sub'ektah Rossijskoj Federacii. (In Russ).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 16.05.2020.
34. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15–24. [Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-controlled bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(2):15–24. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063
35. Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2018 года №1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Электронный ресурс]. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1610 of December 7, 2018 «O programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2020 god i na planovyy period 2021 i 2022 godov» [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/38547/> Ссылка активна на 16.05.2020.
36. Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 21.02.2020 №2493/26-1/и «Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета дополнительных классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях» [Электронный ресурс]. [Federal'nyy fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. (In Russ).] Доступно по: <http://www.foms.ru/upload/medialibrary/572/5729412a4a0c850186a8abeaaae87619.pdf> Ссылка активна на 16.05.2020.
37. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). Approved by order No. 242-od of the Ministry of health of the Russian Federation dated December 29, 2018 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf Ссылка активна на 16.05.2020.

38. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, et al. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):544—552. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.02.011

39. Taçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019;94(2):266?275. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002

40. Еремина М.Г. Оценка воздействия иммунозависимых дерматозов на качество жизни лиц трудоспособного возраста: дис.... канд. мед. наук. Саратовский государственный медицинский университет. — Саратов; 2014. [Eremina MG. Ocenka vozdejstviya immuno-zavisimyh dermatozov na kachestvo zhizni lic trudosposobnogo vozrasta. [dissertation] Saratov; 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://www.dslib.net/soc-medicina/ocenka-vozdejstvija-immuno-zavisimyh-dermatozov-na-kachestvo-zhizni-lic.html> Ссылка активна на 16.05.2020.

Экономические последствия обязательной перерегистрации цен на лекарственные препараты из программы высокочастотных нозологий

Рудакова А. В.¹, Угрехелидзе Д. Т.², Крылов В. А.³

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Санкт-Петербург

² — ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, Москва

³ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, Москва

Аннотация. В декабре 2019 г. было принято Постановление Правительства РФ, требующее от держателей или владельцев регистрационных удостоверений референтных ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП, подать заявления на обязательную перерегистрацию цен. Препараты, входящие в перечень высокочастотных нозологий (перечень ВЗН), обязательно должны быть включены в перечень ЖНВЛП. *Цель работы:* оценить, как отразится на бюджете программы высокочастотных нозологий перерегистрация цен на дорогостоящие лекарственные препараты. *Материал и методы.* Произведён анализ цен на 125 референтных товарных позиций (SKU), входящих в программу ВЗН, до и после перерегистрации на основе Постановления Правительства РФ от 16.12.2019 N 1683. *Результаты.* Анализ показал, что после перерегистрации цены 66 SKU останутся прежними. Цены 43 референтных SKU будут снижены после установления единой предельной отпускной цены («выравнивания»). Цены на 16 SKU будут снижены ввиду более низких зарегистрированных цен в референтных странах. Если учитывать контракты с завершением исполнения в 2019—2020 гг., бюджет программы ВЗН составит по ценам до перерегистрации 74,430 млрд руб., а после перерегистрации цен 64,162 млрд руб., т. е. экономия составит 10,267 млрд руб. (13,8 %). Основными драйверами экономии при перерегистрации цен являются ЛП Адваграф (1,175 млрд руб.), ЛП Элизария (2,083 млрд руб.) и ЛП Ревлимид (2,247 млрд руб.). Отдельно были проанализированы последствия перерегистрации цен в V группе ЛП, которыми обеспечиваются больные злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. Установлено, что в 2019 г. было заключено контрактов на 19,217 млрд руб., а после перерегистрации цен на закупку такого же количества ЛП будет потрачено 16,762 млрд руб., т. е. экономия от перерегистрации цен составит 2,455 млрд руб. (12,8 %), из которых снижение на 2,247 млрд руб. будет обеспечено за счёт перерегистрации цены на ЛП Ревлимид. *Выводы.* Ценовая политика, осуществляемая в РФ, направлена на увеличение доступности высокоэффективной лекарственной помощи населению РФ и позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения.

Ключевые слова: экономический анализ; обязательная перерегистрация цен; программа ВЗН

Для цитирования:

Рудакова А.В., Угрехелидзе Д.Т., Крылов В.А. Экономические последствия обязательной перерегистрации цен на лекарственные препараты из программы высокочастотных нозологий // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.27-33. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-27-33

Economic consequences of mandatory price re-registration for medicines from the high-cost nosology program

Rudakova AV¹, Ugrehelidze DT², Krylov VA³

¹ — Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Russia, Saint-Petersburg

² — MSD Pharmaceuticals, Russia, Moscow

³ — First Moscow State medical university (Sechenov University), Russia, Moscow

Abstract. The Government Decree, approved in December 2019, required registration certificates holders of reference drugs, included in the essential drug list (EDL), submit applications for mandatory price re-registration. Drugs included in the high-cost nosology list (high-cost list) must be included in the EDL. *Objective:* to assess the budget impact of price re-registration for high-cost list drugs. *Material and methods.* The comparing economic analysis of high-cost nosology program before and after price re-registration based on the Government Decree N 1683 (effective from 16.12.2019). 125 reference stock keeping units (SKUs), included in the high-cost list, were evaluated.

Results. The analysis showed, that after re-registration the prices of 66 SKUs will remain the same. The prices of 43 reference SKUs will be reduced after setting a single maximum selling price («equalization»). Prices for 16 SKUs will be reduced due to lower registered prices in the reference countries. Considering the contracts executed in 2019-2020, the budget of the high-cost program is up to 74.430 billion rubles, and after re-registration it will be equal to 64.162 billion rubles, so the savings will amount 10.267 billion (13.8 %). The main drivers of re-registration prices savings are: Advagraf (1.175 billion rubles), Elizaria (2.083 billion rubles) and Revlimid (2.247 billion rubles). Separately, we analyzed the consequences of prices re-registration in the V-th group of high-cost list, which are provided to patients with malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues. It was calculated, that in 2019 the contracts for V-th group of high-cost list were signed for 19.217 billion rubles, and after the price re-registration for the purchase of the same number of drugs 16.762 billion rubles will be spent, so the savings from the price re-registration will amount to 2.455 billion rubles (12.8 %), among which 2.247 billion rubles will be provided by price re-registration of Revlimid. **Conclusions.** The pricing policy implemented in the Russian Federation is aimed at increasing the availability of highly effective medical care to the population of the Russian Federation and significantly reduces the burden on the budget of the healthcare system.

Keywords: economic analysis; mandatory price re-registration; high-cost nosology program

For citations:

Rudakova AV, Ugrekhelidze DT, Krylov VA Economic consequences of mandatory price re-registration for medicines from the high-cost nosology program. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;3:27-33. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-27-33

Введение

Цену на лекарственный препарат (ЛП), как многогранный драгоценный камень, ювелирно обтачивают набегающие волны государственной ценовой политики. Одним из масштабных изменений стала процедура обязательной перерегистрации цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В декабре 2019 г. было опубликовано Постановление Правительства РФ, требующее от держателей или владельцев регистрационных удостоверений референтных ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП, подать заявления на обязательную перерегистрацию цен [1]. В тексте Постановления также были закреплены правила обязательной перерегистрации зарегистрированных предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (Правила). При этом обязательная перерегистрация предельных отпускных цен на лекарственные препараты осуществляется с сохранением последних зарегистрированных (перерегистрированных) предельных отпускных цен на иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, содержащие наркотические средства и психотропные вещества, производства государств — членов Евразийского экономического союза, а также на лекарственные препараты в ценовом сегменте до 100 рублей, не превышающих предельных отпускных цен, определенных с учётом положений части 4 статьи 61 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

Целью работы являлась оценка влияния перерегистрации цен на дорогостоящие лекарственные препараты на бюджет программы высокочастотных нозологий (ВЗН).

Материал и методы

Экономическая оценка последствий обязательной перерегистрации была осуществлена на основе Правил, в соответствии с которыми проходит данная процедура [1]. Основными этапами при её осуществлении являются:

1. Предоставление держателем или владельцем регистрационных удостоверений (РУ) референтных ЛП, входящих в ЖНВЛП, пакета документов на перерегистрацию цен в Министерство здравоохранения (МЗ).
2. Рассмотрение поданных документов МЗ и согласование представленной цены с Федеральной антимонопольной службой (ФАС).
3. Предоставление МЗ в ФАС сведений о наличии воспроизведённых ЛП из перечня ЖНВЛП для самостоятельного установления ФАС цен с учётом понижающих коэффициентов.
4. Издание приказа МЗ о перерегистрации цен на референтный и воспроизведённый ЛП из перечня ЖНВЛП с вступлением в силу через 5 месяцев.

Алгоритм проведения экономической оценки, соответствующий поставленной задаче и Правилам, представлен на рис. 1.

При проведении анализа было осуществлено сравнение бюджета программы ВЗН, израсходованного в 2019 г., и бюджета программы ВЗН за тот же период с учётом перерегистрации цен.

Был проанализирован перечень ЛП, входящих в программу ВЗН, подлежащих обязательной перерегистрации цен [3]. Установлено, что все 39 МНН, входящих в перечень дорогостоящих препаратов, подлежат данной процедуре. С помощью Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) было уста-

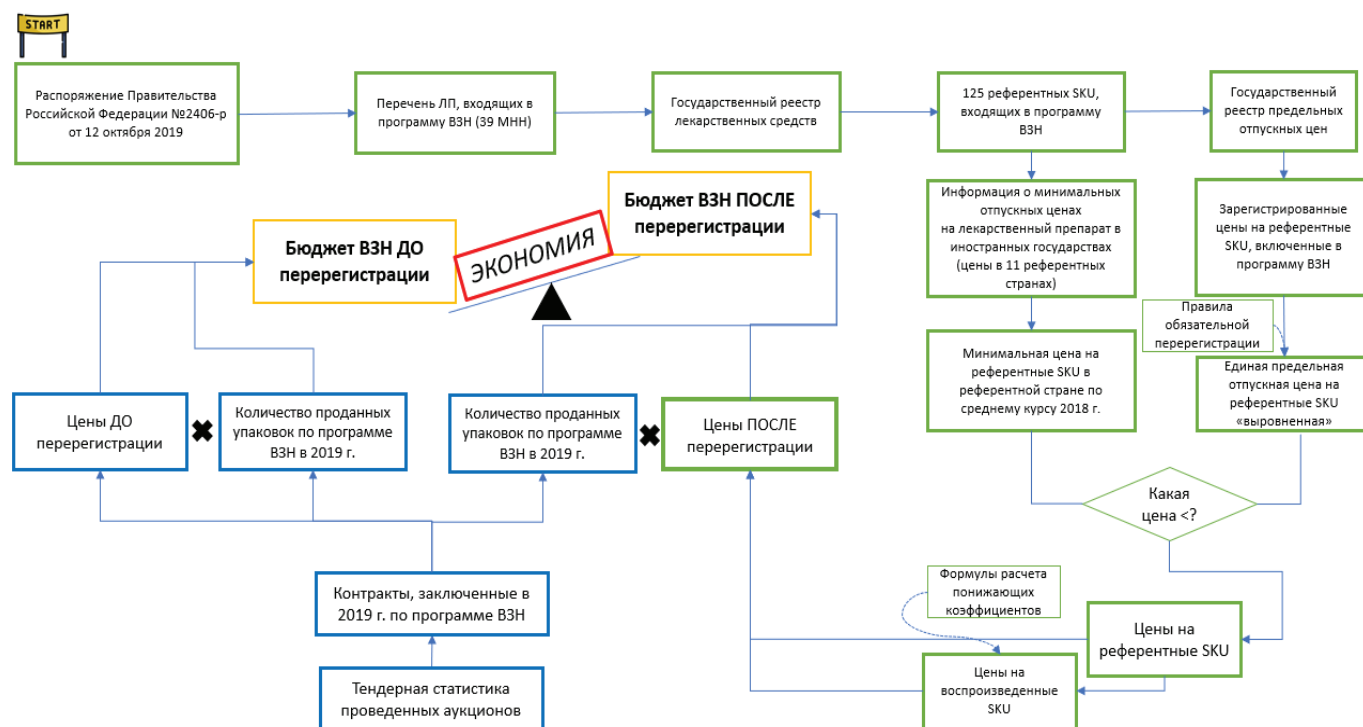


Рис. 1. Алгоритм проведения анализа экономических последствий перерегистрации цен на ЛП, входящих в перечень ВЗН

новлено, что в рамках 39 МНН, входящих в перечень ВЗН, зарегистрированы 125 референтных товарных позиций (SKU). Далее были выкопированы цены на 125 референтных SKU из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей [4].

Задачей следующего этапа было определение перерегистрированных цен на референтные SKU. Согласно Правилам, при перерегистрации цены на референтный ЛП требовалось выполнить два условия:

- Установить **единую** предельную отпускную цену на лекарственный препарат **для каждой** лекарственной формы, дозировки и общего количества во вторичной упаковке без учёта формы выпуска (за исключением способа доставки, предусмотренного в пункте 21 Правил) — далее «выровненная цена»;
- Осуществить **пересчёт** зарегистрированных производителями **цен в иностранных государствах**, указанных в приложении № 3 к Правилам (референтные страны), **в рубли по среднему курсу** соответствующей иностранной валюты к рублю, установленному Центральным банком Российской Федерации **за 2018 год** [1].

Меньшая цена после применения двух условий становилась ценой на референтный SKU после перерегистрации.

Предположим, что на рынке присутствует референтный ЛП «А» в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконах, содержащих 5 и 10 мг действующе-

го вещества. Зарегистрированная цена на флакон с дозировкой 5 мг составляет 1 000 руб., 10 мг — 1 500 руб.

Выполняя первое условие, следует определить цену за 1 мг в каждой дозировке. Цена за 1 мг в первом случае составляет 200 руб., во втором — 150 руб. Цена на ЛП с дозировкой 5 мг должна быть «выровнена» по цене 150 руб. за 1 мг. Таким образом, «выровненная» цена на флакон с дозировкой 5 мг составит 750 руб., а цена на флакон с дозировкой 10 мг останется прежней.

Для выполнения второго условия — определения цен в референтных странах по среднему курсу за 2018 г. — необходимо проверить наличие зарегистрированных отпускных цен производителей в государственных реестрах референтных стран. При выполнении данного этапа были проанализированы зарегистрированные отпускные цены производителей в одиннадцати референтных странах: Венгрия [5], Греческая Республика [6], Королевство Бельгия [7], Королевство Испания [8], Королевство Нидерландов [9], Республика Польша [10], Румыния [11], Словацкая Республика [12], Турецкая Республика [13], Французская Республика [14], Чешская Республика [15]. Анализ цен производителей в референтных странах проводили с использованием базы данных компании «IHS Markit» [16]. Цены действительны на момент 30.01.2020.

В расчётах было сделано допущение об исключении из анализа цен в стране-производителе, так как проведённый анализ ГРЛС 39 МНН из перечня ВЗН выявил, что наиболее часто встречаемыми страна-

ми-производителями являлись: Германия (19 МНН), Ирландия (7 МНН), Швейцария (13 МНН), Великобритания (4 МНН), Италия (4 МНН), США (3 МНН), Австрия (3 МНН), т. е. страны с исторически более высокими ценами на ЛП [17]. Учёт цен на ЛП в стране-производителе потенциально мог бы обеспечить при перерегистрации дополнительное снижение, если цена в стране-производителе ниже, чем в 11 референтных странах. Таким образом, при проведении анализа использован консервативный подход, позволяющий оценить минимальный объём снижения нагрузки на бюджет системы здравоохранения при перерегистрации цен.

Если цена на ЛП «А» (например, с дозировкой 5 мг) в одной из референтных стран после пересчёта по среднему курсу за 2018 г. оказалась ниже 750 руб. (например, 650 руб.), то цена после перерегистрации на ЛП «А» будет установлена по минимальной референтной стране с ценой на дозировку 5 мг на уровне 650 руб., а на 10 мг — пропорционально выше в два раза — 1 300 руб.

Если зарегистрированные отпускные цены производителей в референтных странах на ЛП «А» в дозировках 5 или 10 мг выше «выровненных» цен, то цена после перерегистрации останется на уровне «выровненной» (750 и 1 500 руб. соответственно).

На следующем этапе необходимо рассчитать цены на воспроизведённые ЛП, применив понижающие коэффициенты, указанные в приложениях 8, 9 Правил [1]. Если в рамках одного МНН зарегистрированы цены на воспроизведённый ЛП «Б» с такой же дозировкой и фасовкой, то для расчёта цены на него необходимо применить формулу (1) и коэффициенты с учётом ценового диапазона, к которому относится препарат «Б», и государства-производителя воспроизведённого ЛП.

Формула 1. Расчёт предельной отпускной цены на воспроизведённый ЛП

$$\text{Цпр} = \text{Цреф} * \frac{100 - \text{Кп}}{100} * \text{Кд} * \text{Кф}$$

Цпр — расчётная предельная отпускная цена на воспроизведённый ЛП;

Цреф — зарегистрированная предельная отпускная цена на референтный ЛП;

Кп — коэффициент понижения, %;

Кд — коэффициент пересчёта дозировки;

Кф — коэффициент пересчёта фасовки.

Пусть цены на референтный ЛП «А» после перерегистрации останутся на уровне 750 и 1 500 руб. за 5 и 10 мг, тогда цена на первый воспроизведённый ЛП «Б», произведённый в России (производитель государства — члена Евразийского экономического союза) будет рассчитываться следующим образом (Формулы 2, 3):

Формула 2. Расчёт предельной отпускной цены на первый воспроизведённый ЛП «Б», 5 мг

$$\text{Кп} = 3,6 * \text{Цреф}^{0,23} - 10$$

$$\text{Кп «Б» 5 мг} = 3,6 * 750^{0,23} - 10 = 6,5 \%$$

$$\text{Цпр «Б» 5 мг} = 750 * \frac{100 - 6,5}{100} * 1 * 1 = 701,25 \text{ руб.}$$

Формула 3. Расчёт предельной отпускной цены на первый воспроизведённый ЛП «Б», 10 мг

$$\text{Кп «Б» 10 мг} = 3,6 * 1500^{0,23} - 10 = 9,36 \%$$

$$\text{Цпр «Б» 10 мг} = 1500 * \frac{100 - 9,36}{100} = 1359,6 \text{ руб.}$$

Если расчётная цена воспроизведённого ЛП «Б» окажется выше зарегистрированной, цена после перерегистрации останется на прежнем уровне, поскольку процедура перерегистрации цен направлена исключительно на снижение зарегистрированных предельных отпускных цен производителей.

При проведении исследования был рассчитан бюджет программы ВЗН до перерегистрации. Количество закупленных упаковок, полное описание ЛП, в том числе торговое наименование, цены контракта были получены из Единой информационной системы в сфере закупок [18] и тендерной статистики, предоставленной компанией «Headway» [19]. При проведении анализа заключённых контрактов учитывались только закупки в рамках федеральной программы ВЗН, а также установленные критерии по дате заключения контракта — в 2019 г., этапу размещения заказа — «завершено» и статусу исполнения контракта — в 2019-2020 гг. с целью более точного определения бюджета программы ВЗН до перерегистрации.

Цена за упаковку рассчитывалась как частное от деления цены контракта на количество упаковок по контракту.

Бюджет после перерегистрации цен был рассчитан на основе приведённой выше методики с учётом допущения об одинаковом количестве проданных упаковок в рамках программы ВЗН до и после перерегистрации. Для этого количество проданных упаковок по каждому SKU умножали на цену после перерегистрации.

Результаты

Анализ расчётных цен на 125 референтных SKU, входящих в программу ВЗН, показал, что цены 66 SKU останутся после перерегистрации прежними. Цены 43 референтных SKU будут снижены после «выравнивания». Цены на 16 SKU снизят ввиду более низких зарегистрированных цен в референтных странах, в 7 случаях из которых минимальной референтной страной являлась Республика Турция, в 6 — Республика Польша, в 3 — Королевство Нидерландов.

Установлено, что в 2019 г. было заключено 196 контрактов в рамках программы ВЗН с завершением исполнения контракта в 2019-2020 гг. общей стоимостью 74,4 млрд рублей. После перерегистрации цен бюджет программы ВЗН составит 64,2 млрд руб. Экономия от перерегистрации цен на ЛП, включённые в программу ВЗН, составит 10,3 млрд руб. (табл. 1).

Анализ позволил выявить три основных драйвера экономии.

1. Перерегистрация цены на ЛП Адваграф (МНН Такролимус) высвободит 1,175 млрд руб., поскольку будет реферироваться по цене, зарегистрированной в Республике Польша (табл. 2).

В 2019 г. было заключено 8 контрактов с исполнением в 2019—2020 гг. общей стоимостью 2,038 млрд руб. После перерегистрации цен то же количество упаковок станет возможным купить за 863 млн руб.

2. Перерегистрация цены на воспроизведённый ЛП Элизария (МНН Экулизумаб) высвободит 2,083 млрд руб., ввиду снижения цены после применения понижающих коэффициентов от референтного ЛП Солирис.

ЛП Солирис снизит цену на 38,6 тыс. руб. ввиду минимальной зарегистрированной цены в Республике Турция (табл. 3).

Цена на воспроизведённый ЛП Элизария с учётом 40 % понижающего коэффициента составит 175 395, 86 руб. (табл. 4).

В 2019 г. было заключено 7 контрактов с исполнением в 2019—2020 гг. общей стоимостью 5,823 млрд руб.

После перерегистрации цен то же количество упаковок станет возможным купить за 3,740 млрд руб.

3. Перерегистрация цены на референтный ЛП Ревлимид (МНН Леналидомид) позволит снизить объём затрат на 2,247 млрд руб. при выравнивании по стоимости единицы действующего вещества (табл. 5).

В 2019 г. было заключено 17 контрактов с исполнением в 2019—2020 гг. общей стоимостью 12,340 млрд руб. После перерегистрации цен то же количество упаковок станет возможным купить за 10,092 млрд руб.

Отдельно были проанализированы последствия перерегистрации цен в V группе ЛП, которыми обеспечиваются большие злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. Установлено, что в 2019 г. было заключено контрактов на 19,217 млрд руб. на закупку ЛП из V группы перечня ВЗН. После перерегистрации цен на закупку такого же количества ЛП будет потрачено 16,762 млрд руб. Экономия от перерегистрации цен составит 2,455 млрд руб. (12,8 %), из которых 2,247 млрд руб. обеспечит перерегистрацию цены на ЛП Ревлимид.

Заключение

Ценовая политика, осуществляемая в РФ, направлена на увеличение доступности высокоэффективной лекарственной помощи населению РФ и позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения.

Таблица 1

Экономия средств от перерегистрации цен на ЛП из перечня ВЗН

Дата исполнения контракта, г.	Бюджет программы ВЗН, руб.		Экономия, руб.
	До перерегистрации	После перерегистрации	
2019—\2020	74 429 522 708	64 162 442 989	10 267 079 719 (13,8 %)

Таблица 2

Цена после перерегистрации на ЛП Адваграф

МНН	Торговое наименование лекарственного препарата	Лекарственная форма, дозировка, упаковка	Цена, PLN	Цена после перерегистрации, руб.	Предельная цена руб. без НДС	Экономия, руб.
Такролимус	Адваграф	капсулы пролонгированного действия, 0,5 мг, 10 шт. — блистер (5)	44,85	779,74	1 407,25	- 627,51
		капсулы пролонгированного действия, 1 мг, 10 шт. — блистер (5)	94,72	1 559,48	3 685,23	- 2 125,75
		капсулы пролонгированного действия, 5 мг, 10 шт. — блистер (5)	508,48	7 797,40	15 085,25	- 7 287,85
		капсулы пролонгированного действия, 3 мг, 10 шт. — блистер (5)	300,72	4 678,44	8 375,40	- 3 696,96

Таблица 3

Цена после перерегистрации на ЛП Солирис (МНН Экулизумаб)

МНН	ТН	Лекарственная форма, дозировка, упаковка	Цена, EUR	Цена после перерегистрации, руб.	Предельная цена, руб. без НДС	Экономия, руб.
Экулизумаб	Солирис	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 30 мл — флаконы (1)	3 943,27	292 326,43	331 011,79	-38 685,36

Таблица 4

Цена после перерегистрации ЛП Элизария (МНН Экулизумаб)

МНН	ТН	Лекарственная форма, дозировка, упаковка	Цена после перерегистрации ЛП Солирис, руб.	Цена после перерегистрации ЛП Элизария, руб.	Предельная цена, ЛП Элизария, руб. без НДС	Экономия, руб.
Экулизумаб	Солирис	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 30 мл — флаконы (1)	292 326,43	175 395,86	248 258,84	-72,858,98

Таблица 5

Цена после перерегистрации ЛП Ревлимид (МНН Леналидомид)

МНН	ТН	Лекарственная форма, дозировка, упаковка	Стоимость единицы действ в-ва, руб.	Цена после перерегистрации, руб.	Предельная цена руб. без НДС	Экономия, руб.
Леналидомид	Ревлимид	капсулы, 10 мг, 7 шт. — блистеры (3)	1 085	105 792,44	227 953,34	-12 2161
		капсулы, 25 мг, 7 шт. — блистеры (3)	504	264 481,11	264 481,11	0
		капсулы, 5 мг, 7 шт. — блистеры (3)	2 071	52 896,22	217 409,24	-16 4513
		капсулы, 15 мг, 7 шт. — блистеры (3)	763	158 688,67	240 436,10	-81 747
		капсулы, 20 мг, 7 шт. — упаковки ячейковые контурные (3)	587	211 584,89	246 565,49	-34 981

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Рудакова А.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация ре-

зультатов, написание и редактирование текста; Угрехелидзе Д.Т. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Крылов В.А. — разработка дизайна исследования, проведение математических расчётов, анализ и интерпретация результатов; написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рудакова Алла Всеволодовна

ORCID ID: 0000-0003-0442-783X

SPIN-код: 3178-2814

д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Угрехелидзе Джумбер Тенгизович

ORCID ID: 0000-0001-6115-1599

SPIN-код: 8866-2753

к. фарм. н., ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, Москва

Крылов Вячеслав Антонович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: V_a_krylov@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-1794-4414

Аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва

Rudakova Alla V.

ORCID ID: 0000-0003-0442-783X

SPIN code: 3178-2814

PharmD, professor of the Department of pharmacy management and Economics SPCPU, Russia, St. Petersburg

Ugrekheldze Dzhumber T.

ORCID ID: 0000-0001-6115-1599

SPIN code: 8866-2753

PhD, MSD Pharmaceuticals, Russia, Moscow

Krylov Vyacheslav A.

Corresponding author

e-mail: V_a_krylov@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-1794-4414

PhD student of the Department of Drug Supply and Pharmacoeconomics, First Moscow State medical university (Sechenov University), Russia, Moscow

Литература / References

1. Постановление Правительства РФ от 16.12.2019 N 1683 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в части государственной регистрации и перерегистрации предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 16.12.2019 N 1683 «O vnesenii izmenenij v nekotorye akty Pravitel'stva Rossijskoj Federacii v chasti gosudarstvennoj registracii i pereregistracii predel'nyh otpusknykh cen na lekarstvennye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhnejshih lekarstvennykh preparatov». (In Russ).] Доступно по: <https://fzakon.ru/postanovleniya-pravitelstva/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-16.12.2019-n-1683/> Ссылка активна на 25.03.2020.

2. Федеральный закон от 03.08.2018 N 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal law of 03.08.2018 N 299-FZ «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304049/ Ссылка активна на 25.03.2020.

3. Приложение N 3. Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей. Распоряжения Правительства №2406 от 12 октября 2019. [Prilozhenie N 3. Perechen' lekarstvennykh preparatov, prednaznachennykh dlya obespecheniya lic, bol'nykh gemoofiliej, mukoviscidozom, gipofizarnym nanizmom, boleznyu Goshe, zlokachestvennymi novoobrazovaniyami limfoidnoj, krovetvornoj i rodstvennykh im tkanej, rasseyannym sklerozom, gemolitiko-uremicheskim sindromom, yunosheskim artritom s sistemnym nachalom, mukopolisaharidozom I, II i VI tipov, lic posle transplantacii organov i (ili) tkanej. Government order No. 2406 of October 12, 2019 (In Russ).] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmVwTkW74iP0ASarj7KggI.pdf> Ссылка активна на 25.03.2020.

4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 24.01.2020). [Электронный ресурс]. [Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen proizvoditelei na lekarstvennye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhnejshih lekarstvennykh preparatov (po sostoyaniyu na 24.01.2020). (In Russ).]

5. The National Health Insurance Fund (OEP). Available from: <http://www.oep.hu/>

6. Ministry of Health (Greece). Available from: <https://www.moh.gov.gr/>

7. National Institute of Health Insurance and Disability (INAMI). Available from: <https://www.inami.fgov.be/fr/Pages/default.aspx>

8. General Council of Official Colleges of Pharmacists. Available from: <https://www.portalfarma.com/Paginas/default.aspx>

9. Achmea. Available from: <https://www.achmea.nl/>

10. Ministry of Health (Poland). Available from: <https://mz.gov.pl/>

11. Ministry of Health (Romania). Available from: <http://www.ms.ro/>

12. Ministry of Health (Slovakia). Available from: <https://www.health.gov.sk/Titulka>

13. Ministry of Health (Turkey). Available from: <https://www.saglik.gov.tr/>

14. National Health Insurance Agency (AMELI). Available from: <https://www.ameli.fr/>

15. State Institute for Drug Control (SUKL). Available from: <http://www.sukl.eu/>

16. Информационно-аналитическая система «IHS Markit». [Informatsionno-analiticheskaya sistema «IHS Markit». (In Russ).] Доступно по: <https://ihsmarkit.com/index.html> Ссылка активна на 25.03.2020.

17. 2019 Medicine Price Index Medbelle. Available from: <https://www.medbelle.com/medicine-price-index-usa>

18. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети Интернет [Электронный ресурс]. [Oficial'nyj sajt edinoj informacionnoj sistemy v sfere zakupok v informacionno-telekommunikacionnoj seti Internet [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> Ссылка активна на 25.03.2020.

19. Информационно-аналитическая система «Headway company» [Электронный ресурс]. [Informacionno-analiticheskaya Sistema «Headway company» [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://www.hwcompany.ru/> Ссылка активна на 25.03.2020.

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹



Рак легкого*



Меланома



ПКР



кЛХ



РШМ



Опухоли
с MSI-H



Рак головы
и шеи



Уротелиальный
рак



Рак желудка



ГЦР



* Препарат Китруда имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-061119

Торговое название: Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома - лечение взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с метастатической меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - в комбинации с химиотерапией (препарат платины и пеметрексед) в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ; в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В качестве монотерапии 1-й линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию. Мелкоклеточный рак легкого - для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали две или более линии терапии. Рак головы и шеи - рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) - у взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии. Уротелиальная карцинома - метастатическая уротелиальная карцинома при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10) или при невозможности проведения химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Для лечения пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. Рак желудка - рецидивирующая местно-распространенная или метастатическая аденокарцинома желудка или пищевода-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами анти-HER2/neu. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярная карцинома - при прогрессировании на анти-ангиогенной терапии ингибиторами тирозиназы (ИТК). Рак шейки матки - рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. Почечно-клеточный рак - в комбинации с аксикнибром показан в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР). Противопоказания. Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ - менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 4948 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальной карциномой или раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($> 10\%$) при применении препарата Китруда® были тошнота (34,1%), сыпь (22,7%), диарея (21,5%) и зуд (20,2%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 791 пациента с НМРЛ. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (40%), анемия (40%), усталость (38%), запор (34%), диарея (31%), нейтропения (29%) и снижение аппетита (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с аксикнибром изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (30%), синдром ладонно-подошвенной эритематозности (28%), тошнота (28%). Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз - 10,4%, гипертиреоз - 4,0%, пневмонит - 3,7%, колит - 2,0%, гепатит - 0,8%, гипофизит - 0,6%, нефрит - 0,3%, сахарный диабет 1 типа - 0,2%; тяжелые кожные реакции - 1,3%; тяжелые инфузионные реакции - 0,2%. RU-KEY-00265_12.2019

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msdu.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00311_01.2020



Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания — основа рациональной фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких)

Жукова О. В.¹, Хохлов А. Л.²

¹ — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Нижний Новгород

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

Аннотация. Цель исследования заключалась в оценке долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания на основании Марковского моделирования (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких). *Материалы и методы.* Материалами для исследования послужили данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) о зависимости обострений от стадии ХОБЛ. Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения МО Excel на основании Марковской модели. Входными данными служили 1 000 пациентов с ХОБЛ II стадии. Временной горизонт составил 10 лет. Марковский цикл составлял 1 год. Дополнительные пациенты в модель не включались и не выбывали в ходе моделирования. *Результаты.* При добавлении в схему терапии ХОБЛ рофлумиласта число пациентов с IV стадией на последний цикл моделирования (10-й год) составит 265 пациентов, без рофлумиласта — этот показатель составит 296 пациентов. Добавление рофлумиласта в схему терапии ХОБЛ замедляет переход в IV стадию ХОБЛ на 10,5 % в течение 10 лет. *Заключение.* Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ, по стадиям заболевания характеризует течение заболевания на временном горизонте в 10 лет. Из модельной группы в 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, в данной стадии на конец моделирования остаются лишь 48,4 % пациентов. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 %. При моделировании с использованием частот переходов между состояниями, полученными в ходе исследований, в которых изучалась эффективность добавления к схемам лечения ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, в ходе моделирования установлено замедление темпов прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ХОБЛ; модель Маркова; рофлумиласт; ингибитор ФДЭ-4

Для цитирования:

Жукова О.В., Хохлов А.Л. Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания — основа рациональной фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких) // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.35-39. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-35-39

Analysis of the long-term effectiveness of a drug in the treatment of a chronic disease is the basis of rational pharmacotherapy (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease)

Zhukova OV¹, Khokhlov AL²

¹ — FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod

² — FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Abstract. The aim of the study consisted in assessing the long-term effectiveness of the drug in the treatment of chronic disease based on Markov modeling (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease). *Materials and methods.* The data on the dependence of exacerbations on the stage of COPD from the ECLIPSE study (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) were used as materials for the study. The simulation was carried out using MO Excel software based on the Markov model. The input data were 1 000 patients with COPD II stage. The time horizon was 10 years. The Markov cycle was 1 year. Additional patients were not included in the model and did not drop out during the simulation. *Results.* The number of patients with stage IV for the last modeling cycle (10 years) will be 265 patients with the addition of roflumilast to COPD, then without roflumilast, this figure will be 296 patients. The addition of roflumilast to COPD therapy slows the transition to stage IV COPD by 10.5 % for 10 years. *The conclusion.* The Markov model of the transition of patients suffering from COPD through stages of the disease characterizes the course of the disease on the time horizon

at 10 years. Of the model group of 1000 patients (suffering from stage II COPD), only 48.4 % of patients remain in this stage at the end of the simulation. On the last cycle of the modeling time horizon, in stage III there are 22.1% of the initial cohort of patients, in stage IV — 29.6 %. These data reflect actual clinical practice. When modeling using the frequencies of transitions between states obtained during studies in which the efficacy of adding roflumilast, inhibitor of PDE-4 to treatment regimens was studied, modeling slowed down the progression of the disease.

Keywords: COPD; Markov model; roflumilast, inhibitor of PDE-4

For citation:

Zhukova OV, Khokhlov AL. Analysis of the long-term effectiveness of a drug in the treatment of a chronic disease is the basis of rational pharmacotherapy (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):35-39. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-35-39

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой комплекс расстройств дыхательных путей, характеризующийся хроническим ограничением воздушного потока и усилением воспалительного процесса в дыхательных путях [1].

Сопутствующие заболевания часто встречаются при ХОБЛ и оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов, частоту обострений и выживаемость [2—4].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является глобальной проблемой здравоохранения, которая составляет четвертую причину смертности в мире [5].

Согласно некоторым источникам, ХОБЛ страдает от 4—6 % до 10—25 % взрослого населения [6].

По оценкам, 3,17 млн человек в мире умерли от этого заболевания в 2015 г., что составило почти 5 % всех случаев смерти в мире за год. (Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь 2017 г.) [4]. Смертность от ХОБЛ продолжает увеличиваться [7, 8].

Обострения ХОБЛ являются ведущей причиной госпитализаций при данной нозологии. Частые обострения являются причиной длительного ухудшения показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, приводят к значимому снижению качества жизни, что в свою очередь приводит к увеличению экономических расходов (медицинских и немедицинских) [9—11].

В крупном популяционном исследовании, посвящённом изучению профиля изменения тяжёлых обострений ХОБЛ с течением времени, а также их связи с прогнозом у больных, установлено, что при развитии обострения ХОБЛ значительно увеличился риск последующих обострений, что приводит к прогрессированию заболевания и переходу заболевания в более тяжёлую степень течения [12].

В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), в котором приняли участие 2 138 пациентов с ХОБЛ, была подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхообструкции [13].

Снижение частоты обострений является ведущей задачей в ведении пациентов с ХОБЛ. Определённое место в терапии ХОБЛ, направленной на предупреждение обострений, занимает блокада фосфодиэстеразы-4 [14]. Достаточно хорошо изученным ингибитором ФДЭ-4 является рофлумиласт [15—19].

Марковское моделирование, как метод долгосрочной оценки эффективности фармакотерапии, даёт наглядное представление о течении заболевания на определённом (заданном исследователем) временном промежутке. Полученные в ходе моделирования данные могут быть полезны организаторам здравоохранения, клиническим фармакологам при разработке и пересмотре схем фармакотерапии. Также Марковское моделирование позволяет оценить эффективность того или иного препарата при монотерапии и при включении в схему лечения. Данный вид моделирования идеально подходит для описания хронических заболеваний, в течении которых различают стадии, наглядно показывая масштаб проблемы в популяции.

Цель данной работы заключалась в оценке долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания на основании Марковского моделирования (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких).

Материалы и методы

Материалами для исследования были данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) о зависимости обострений **от стадии** ХОБЛ. Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel на основании Марковской модели.

Входными данными служили 1 000 пациентов с ХОБЛ II стадии. Пациенты с ХОБЛ I стадии (лёгкой) не включались в данную модель. Временной горизонт составил 10 лет. Марковский цикл составлял 1 год. Дополнительные пациенты в модель не включались и не выбывали в ходе моделирования. Для описания перехода из одного состояния в другое по Марковской модели использовали уравнение (1).

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (1)$$

где: i и j могут принимать значения «ХОБЛ II ст.», «ХОБЛ III ст.», «ХОБЛ IV ст.»;
 $t = 1, 2, 3, \dots, 10$ — номер Марковского цикла;
 $N_{i,t}$ — количество пациентов в состоянии i , соответствующее циклу t ;
 $p_{i \rightarrow j}$ — вероятность перехода из состояния i в состояние j , соответствующие Марковской модели.

Вероятность перехода из одного состояния в другое по Марковской модели взята из результатов исследования ECLIPSE, в которое были включены 2 138 пациентов, из них 945 страдали ХОБЛ II стадии, 900 — ХОБЛ III стадии, 293 — IV стадии. Результатами наблюдательного исследования являются данные о зависимости обострений и госпитализаций от стадии течения ХОБЛ. Установлено, что при ХОБЛ II стадии в 22 % случаев имели место частые (≥ 2) обострения и в 7 % случаев имели место госпитализации по поводу обострений; при ХОБЛ III стадии — в 33 и в 18 %, соответственно; при ХОБЛ IV стадии — в 47 и 33 %, соответственно. Значения частоты случаев госпитализаций при частых обострениях ХОБЛ были нами приняты за вероятности перехода в более тяжёлую стадию течения.

Результаты

На основании результатов исследования ECLIPSE была составлена модель Маркова, характеризующая переход пациентов из одной стадии ХОБЛ в другую (рис. 1).



Рис. 1. Модель Маркова для описания перехода пациентов по стадиям ХОБЛ

На основании представленной модели была составлена матрица переходов (табл. 1).

Таблица 1

Матрица переходов по стадиям течения заболевания пациентов, страдающих ХОБЛ

Стадии ХОБЛ	ХОБЛ II ст.	ХОБЛ III ст.	ХОБЛ IV ст.
ХОБЛ II ст.	0,93	0,07	0
ХОБЛ III ст.	0	0,82	0,18
ХОБЛ IV ст.	0	0	1

Далее, учитывая выбранный временной горизонт в 10 лет, на основании уравнения (1) были проведены расчёты переходов когорты пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии в более тяжёлые (табл. 2).

Таблица 2

Результаты Марковского моделирования переходов стадий ХОБЛ в течение 10 лет

Временной цикл, год	Возможные состояния			Общее число пациентов в каждом временном цикле
	ХОБЛ II ст.	ХОБЛ III ст.	ХОБЛ IV ст.	
0	1000	0	0	1 000
1	930	70	0	1 000
2	864,90	122,50	12,60	1 000
3	804,357	160,99	34,65	1 000
4	748,05	188,32	63,63	1 000
5	695,69	206,79	97,53	1 000
6	646,99	218,26	134,75	1 000
7	601,70	224,26	174,03	1 000
8	559,58	226,02	214,40	1 000
9	520,41	224,50	255,09	1 000
10	483,98	220,52	295,50	1 000

Из 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, через 10 Марковских циклов в данной стадии остаются лишь 48,4 % пациентов. Остальные переходят в III стадию и IV стадию. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 % (рис. 2). Причём данная модель не учитывала числа умерших пациентов, учитывая лишь прогрессирование болезни по стадиям течения.

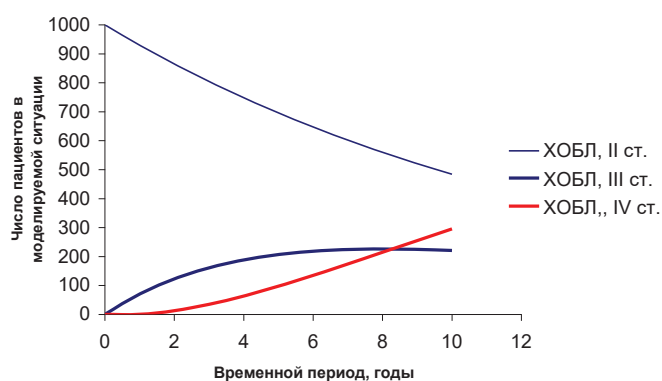


Рис. 2. Переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания (модельная группа — 1 000 пациентов, временной горизонт — 10 лет)

На следующем этапе исследования в Марковскую модель (рис. 1) были добавлены данные частоты переходов при использовании дополнительного лекарственного препарата. Перспективным является использование ингибитора ФДЭ-4 — рофлумиласта. Согласно рекомендациям рофлумиласт целесообразно

но назначать пациентам с тяжёлым течением ХОБЛ [1]. Использование рофлумастиа способно снижать частоту обострений у пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного дополнительно на фоне использования бронхолитиков длительного действия [20, 21].

Использование эффективной комбинированной терапии в течение длительного времени приводило к снижению количества тяжёлых обострений в среднем на 20 % [22, 23].

Результаты исследований M2-124 и M2-125 демонстрируют снижение обострений в течение года у пациентов с частыми (≥ 2) обострениями при добавлении к схеме лечения рофлумастиа на 23,3 %, а у пациентов с редкими обострениями — на 16,6 % [24]. В целом у всех пациентов, включённых в исследование, наблюдалось снижение количества обострений на 16,9 % на фоне терапии рофлумастиа [25].

При добавлении к схеме лечения пациентов III и IV стадий ХОБЛ ингибитора ФДЭ-4 рофлумастиа наблюдается замедление прогрессирования заболевания, которое проявляется в снижении количества переходов пациентов из III стадии в IV стадию и увеличением временного интервала этого перехода (рис. 3).

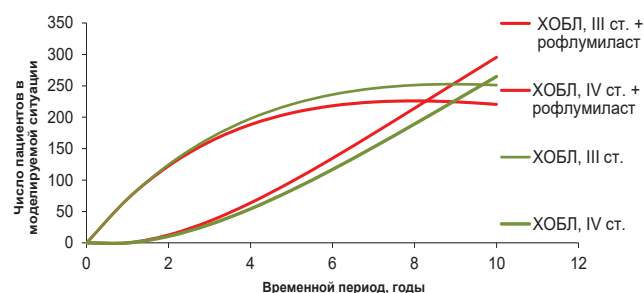


Рис. 3. Результаты Марковского моделирования: переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания при включении в схему рофлумастиа и без него (модельная группа — 1 000 пациентов, временной горизонт — 10 лет)

Если при добавлении в схему терапии ХОБЛ рофлумастиа число пациентов с IV стадией на последний цикл моделирования (10 год) составит 265 пациентов, то без рофлумастиа — этот показатель составит 296 пациентов. Добавление рофлумастиа к схемам терапии ХОБЛ снижает переход в IV стадию ХОБЛ на 10,5 % в течение 10 лет.

Заключение

Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ, по стадиям заболевания, характеризует течение заболевания на временном горизонте в 10 лет. Из модельной группы в 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, в данной стадии на конец моделирования остаются лишь 48,4 % пациентов. Остальные переходят в III стадию и IV стадию. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 %. При моделировании с использованием частот переходов между состояниями, полученными в ходе исследований, в которых изучалась эффективность добавления к схемам лечения ингибитора ФДЭ-4 рофлумастиа, в ходе моделирования установлено замедление темпов прогрессирования заболевания. Добавление рофлумастиа к схемам терапии ХОБЛ снижает переход в IV стадию на 10,5 % в течение 10 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Ольга Вячеславовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6454-1346

к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России, Россия, Нижний Новгород

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

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

Zhukova Olga V.

Corresponding author

e-mail: e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6454-1346

PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of management and Economics of pharmacy and pharmaceutical technology FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod

Khokhlov Alexander L.

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

D. Sci. in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год пересмотра — 2018. 69 с. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical recommendation. Russian Federation. Revised. 2018, 69p. (In Russ).]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2016. [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: www.goldcopd.com.
3. Putcha N, Puhon MA, Hansel NN, et al. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD*. 2013;10(3):324–332. DOI: 10.3109/15412555.2012.744963
4. Divo M, Cote C, de Torres J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Descriptive note: chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016, November. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/fact sheets/fs315/en/>. Accessed January 2017.
6. Buist SA. The economic burden of COPD. Proceedings of the satellite symposium N1 «The Impact of COPD». Int. 9th ERS annual congress. 1999;8–11.
7. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т.4. — №3. — С.18–23. [Pronina EYu. Top of the iceberg — epidemiology of COPD (Literature overview). *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2011;4(3):18–23. (In Russ).]
8. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, et al. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss(Spec Iss):21–30. DOI:10.2147/COPD.S85978
9. Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891–2908. Published 2017 Oct 5. DOI: 10.2147/COPD.S139470
10. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23. DOI: 10.1111/resp.12660
11. European Lung White Book. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. European Lung Foundation. 2003;34–43.
12. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Longterm natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
13. McIvor RA. Future options for disease intervention: important advances in phosphodiesterase 4 inhibitors. *Eur. Respir. Rev*. 2007;16:105–112. DOI: 10.1183/09059180.00010504
14. Izquierdo JL, Aparicio J. Roflumilast for COPD. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(11):823–831. DOI: 10.1358/dot.2010.46.11.1521831
15. Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG. Drug safety evaluation of roflumilast for the treatment of COPD: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1133–1146. DOI: 10.1080/14740338.2016.1199683
16. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:81–90. DOI: 10.2147/COPD.S89849
17. Yuan L, Dai X, Yang M, Cai Q, Shao N. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1477–1483. DOI: 10.2147/COPD.S106370
18. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1100–1105. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.49
19. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;363(12):1128–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
20. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. 5:CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3
21. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
22. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9356):449–56.
23. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19(2):217–24. DOI: 10.1183/09031936.02.00269802
24. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*. 2011;38(3):553–60. DOI: 10.1183/09031936.00178710
25. Архипов В.В. Клиническая фармакология рофлумиласта // Пульмонология. — 2012. — №2. — С.90–98. [Arkhipov VV. Clinical pharmacology of roflumilast. *Pulmonology*. 2012;(2):90–98. (In Russ).]

Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата упадацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом в системе здравоохранения Российской Федерации

Ли́ла А. М.¹, Зырянов С. К.², Дьяков И. Н.^{3,4}

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Россия, Москва

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

³ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

⁴ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Россия, Москва

Аннотация. Цель. Оценить фармакоэкономическую целесообразность включения препарата упадацитиниб в ограничительные перечни и программы государственного финансирования для обеспечения пациентов с ревматоидным артритом. *Материалы и методы.* Дизайн исследования — ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического анализа — не прямое сравнение, клинко-экономический анализ (анализ «затраты—эффективность») с использованием анализа чувствительности; анализ влияния на бюджет с использованием анализа чувствительности. Данные по эффективности анализируемых препаратов взяты из публикаций о проведенных клинических исследованиях сравниваемых препаратов; о стоимости препаратов — из государственного реестра предельных отпускных цен, данных компании-производителя. *Результаты.* По результатам непрямого сравнения в отношении частоты достижения критерия DAS28-CPB < 2,6 эффективность препаратов тофацитиниб и барицитиниб достоверно не различается — OR=1,275 (0,842; 1,931). При этом препарат упадацитиниб позволяет достигать указанный показатель достоверно эффективнее препаратов барицитиниб — OR=1,529 (1,021; 2,292) и тофацитиниб — OR=1,95 (1,285; 2,960). Затраты на применение упадацитиниба на фоне метотрексата за 52 недели составят 654 983,88 руб. и потребуют на 4,7 % меньше, чем применение тофацитиниба или барицитиниба на фоне применения метотрексата (687 217,53 руб.). При не прямом сравнении упадацитиниб—барицитиниб через общий препарат сравнения адалимумаб, эффективность упадацитиниба в отношении частоты достижения DAS28-CPB < 2,6 оказалась выше, чем барицитиниба на 32,3 %. При не прямом сравнении упадацитиниб—тофацитиниб при тех же условиях эффективность упадацитиниба выше таковой тофацитиниба на 57,7 %. Анализ влияния на бюджет показал, что при включении препарата упадацитиниб в перечни ЖНВЛП и ОНЛС и постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб вместо тофацитиниба и барицитиниба, в 1-й год до 15 %, во 2-й год — 30 %, в 3-й год — 45 % для группы 2 318 пациентов за 3 года снижение нагрузки на бюджет составит 1,4 % или 62,8 млн руб. При обеспечении упадацитинибом 100 % пациентов с первого года нагрузка на бюджет за 3 года снизится на 4,7 % или на 213,1 млн руб. в сравнении с текущим режимом. *Заключение.* Препарат упадацитиниб при меньшей курсовой стоимости обладает большей эффективностью в отношении достижения клинической ремиссии, согласно показателю DAS28-CPB (< 2,6), в связи с чем его применение в условиях системы здравоохранения РФ для лечения пациентов с ревматоидным артритом, наряду с другими ингибиторами JAK, является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ремиссия; DAS28-CPB; упадацитиниб; барицитиниб; тофацитиниб; адалимумаб; фармакоэкономика; анализ затраты—эффективность; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Ли́ла А.М., Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата упадацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом в системе здравоохранения Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.40-51. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-40-51

Pharmacoeconomic feasibility of using the drug upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis in the healthcare system of the Russian Federation

Lila AM¹, Zyryanov SK², Dyakov IN^{3,4}

¹ — FSBSI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova», Russia, Moscow

² — RUDN University, Russia, Moscow

³ — Non-profit organization «Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems», Russia, Moscow

⁴ — FSBSI «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Russia, Moscow

Abstract. *Aim.* To assess the pharmacoeconomic feasibility of including the drug upadacitinib in restrictive lists and government funding programs to provide patients with rheumatoid arthritis. *Materials and methods.* Study Design — Retrospective Analysis of Literary Data. Pharmacoeconomic analysis methods — indirect comparison, clinical-economic analysis (cost-effectiveness analysis) using sensitivity analysis; budget impact analysis using sensitivity analysis. Data on the effectiveness of the analyzed drugs are taken from publications on clinical studies of the compared drugs; on the cost of drugs — the state register of marginal selling prices, data of the manufacturer's company. *Results.* According to the results of indirect comparison, with respect to the frequency of achievement of the DAS28 test (CRP) <2.6, the effectiveness of the preparations tofacitinib and baricitinib does not significantly differ — OR = 1.275 (0.842; 1.931). At the same time, the preparation upadacitinib allows to achieve this indicator reliably more effective than the baricitinib — OR = 1.529 (1.021; 2.292) and tofacitinib — OR = 1.95 (1.285; 2.960). Costs for the use of upadacitinib against the background of methotrexate for 52 weeks will amount to 654 983.88 rubles, and will require 4.7 % less costs than the use of tofacitinib or baricitinib against the background of the use of methotrexate (687 217.53 rubles). In an indirect comparison of upadacitinib-baricitinib through the general comparator adalimumab, the effectiveness of upadacitinib with respect to the frequency of achievement of DAS28-CRP <2.6 turned out to be higher than baricitinib per 32.3 %. With indirect comparison of upadacitinib-tofacitinib under the same conditions, the efficiency of upadacitinib is 57.7 % higher than that of tofacitinib. Analysis of the impact on the budget showed that with the inclusion of the drug upadacitinib in the lists of VED and ONLS and a gradual increase in the proportion of patients, receiving upadacitinib instead of tofacitinib and baricitinib in the 1st year before 15 %, in the 2nd year — 30 %, in the 3rd year — 45 % for the group of 2.318 patients for 3 years, the reduction in the budget burden will be 1.4 % or 62.8 million rubles. With the provision of upadacitinib, 100 % of patients from the first year, the budget burden for 3 years will decrease by 4.7 % or 213.1 million rubles in comparison with the current regime. *Conclusion.* The drug upadacitinib at a lower course cost has greater effectiveness in achieving clinical remission according to the indicator DAS28-CRP (<2.6), and therefore its use in the conditions of the healthcare system of the Russian Federation for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is pharmacoeconomic and expedient.

Keywords: rheumatoid arthritis; remission; DAS28-CRP; upadacitinib; baricitinib; tofacitinib; adalimumab; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

For citation:

Lila AM, Zyryanov SK, Dyakov IN. Pharmacoeconomic feasibility of using the drug upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis in the healthcare system of the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):40-51. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-40-51

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным ревматическим заболеванием, для которого характерны прогрессирующая деструкция суставов и поражение внутренних органов [1, 2]. При неадекватной терапии больные РА быстро теряют трудоспособность (в 50 % случаев в течение первых 3—5 лет от момента начала заболевания), а в среднем через 20 лет более 30 % пациентов становятся полными инвалидами. Неконтролируемое системное иммунное воспаление приводит к снижению продолжительности жизни в первую очередь за счёт высокого риска развития коморбидных заболеваний (сердечно-сосудистых, системного остеопороза, тяжёлых инфекций и др.) [3, 4].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению РА, основной целью терапии является достижение ремиссии или низкой активности заболева-

ния (A;1a) [5—8]. Лечение РА следует основывать на стратегии «лечение до достижения цели» (*англ.* treat to target, T2T), которое включает следующие основные принципы: активное назначение противовоспалительной терапии с момента постановки диагноза, тщательный контроль эффективности терапии (каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) с использованием объективных стандартизованных количественных методов, изменение схемы лечения при отсутствии приемлемого эффекта терапии [5, 6, 9, 10] (A;1).

Одной из групп препаратов, применяемых в настоящее время при лечении РА являются препараты-ингибиторы Янус-киназ (JAK). Семейство Янус-киназ (JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназа 2 — TYK-2), а также семейство STAT (*англ.* signal transducer and activator of transcription) факторов транскрипции играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных

сигналов [11, 12]. Активность Янус-киназ связана с активностью рецепторов ИЛ-2R, ИЛ-4R, ИЛ-7R, необходимых для активации Т-клеток. Мутации в JAK-3 приводят к тяжёлому Т-клеточно-опосредованному иммунодефициту. JAK также ассоциированы с рецепторами ИЛ-6, INF-I, ИЛ-12 и др. Таким образом, ингибирование JAK-1 и JAK-3 (и в меньшей степени JAK-2 и TYK-2) оказывает противовоспалительное и костно-протективное действие, о чём свидетельствуют исследования на модели грызунов [11].

В России зарегистрировано 3 препарата этой группы: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Тофацитиниб включён в перечень ЖНВЛП с 25.12.2017 г. и в течение 2 лет был единственным препаратом этой группы, а 26.12.2019 г. в тот же перечень был включён и препарат барицитиниб. Таким образом, упадацитиниб остался единственным из зарегистрированных в РФ ингибиторов Янус-киназ не включённым в перечень. При этом упадацитиниб также показал высокую эффективность в отношении достижения клинической ремиссии у пациентов с РА [13]. Упадацитиниб является селективным обратимым ингибитором JAK-1. При этом угнетение активности изоформы JAK-1 на фоне упадацитиниба выражено сильнее по сравнению с JAK-2 и JAK-3. В исследованиях активности на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK-1 в 50—70 раз выше, чем в отношении JAK-2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK-3. Приём упадацитиниба (в лекарственной форме с таблетированная форма с пролонгированным высвобождением) у здоровых добровольцев приводил к зависимому от дозы и концентрации ингибированию ИЛ-6-индуцированного (JAK-1/JAK-2) фосфорилирования STAT3 и ИЛ-7-индуцированного (JAK-1/JAK-3) фосфорилирования STAT5 в крови. Максимальное ингибирование наблюдалось через 1 ч после приёма препарата с возвращением значений показателей фосфорилирования до значений, близких к исходному уровню, по окончании применения препарата [14].

Согласно официальной инструкции по применению медицинского препарата, упадацитиниб применяют для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой активности у взрослых пациентов [14]. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 типа (JAK-1 и JAK-2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK-1, JAK-2, тирозинкиназы-2 и JAK-3 со значениями IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно [15]. Тофацитиниб представляет собой селективный ингибитор семейства Янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ, тофацитиниб ингибирует JAK-1, 2, 3 и в меньшей степени — тирозинкиназу-2 [16].

Целью представленного анализа была оценка фармакоэкономической целесообразности включения препарата упадацитиниб в перечни лекарственных препаратов, финансируемых за счёт средств бюджетов субъектов Российской Федерации для терапии пациентов с РА в условиях здравоохранения РФ.

Материалы и методы

Согласно проекту обновлённых клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, пациентам, не ответившим на лечение базисными противовоспалительными препаратами, рекомендуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) — на данный момент — это класс ингибиторов JAK [6]. Помимо упадацитиниба, в группу тсБПВП входят также препараты тофацитиниб и барицитиниб, все они представляют собой химически синтезированные препараты, выпускаемые в лекарственных формах для ежедневного перорального приёма в амбулаторных условиях, в связи с чем отсутствует риск развития нейтрализующих антител. Считается, что терапия тсБПВП в отличие от терапии ГИБП ассоциируется с меньшим бременем на систему здравоохранения. Препараты группы тсБПВП тофацитиниб и барицитиниб обладают сходным механизмом действия с рассматриваемым лекарственным препаратом упадацитиниб, включены в перечень ЖНВЛП, применяются по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и рассматриваемый препарат. Учитывая вышеизложенное, тофацитиниб и барицитиниб выбраны в качестве препаратов сравнения с рассматриваемым упадацитинибом.

Использование упадацитиниба в сравнении с тофацитинибом и барицитинибом оценивалось в комбинации с метотрексатом для популяции пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими БПВП, которым может быть назначен препарат в соответствии с инструкцией по применению. Форма выпуска и режим применения сравниваемых препаратов приведены в табл. 1 и 2. Сравнимые препараты предназначены для перорального применения и могут применяться пациентами вне медицинского учреждения.

Согласно требованиям к выбору препарата сравнения, для проведения сравнительного клинико-экономического анализа, изложенным в Постановлении Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 20.11.2018 г.), из имеющихся альтернатив следует выбирать наиболее эффективный препарат, а при равной эффективности — наименее затратный [18]. В связи с этим сопоставляли стоимость и эффективность сравниваемых препаратов.

Наиболее значимым для системы здравоохранения является достижение ремиссии заболевания. В

Таблица 1

Стоимость анализируемых препаратов

МНН	Торговое название	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с НДС и ТН, руб.
Тофацитиниб	Яквинус	5 мг, №56	40258,92	49590,13
Барицитиниб	Олумиант	4 мг, №28	40258,92	49590,13
Упадацитиниб	Ранвэк	15 мг, №28	38245,97	47110,62
Метотрексат	—	Раствор для инъекций	44,28*	54,55*

Примечание: * — медиана стоимости 1 мг для раствора для инъекций.

Таблица 2

Режим применения анализируемых препаратов

Препарат	Режим дозирования
Тофацитиниб	5 мг 2 раза в сутки [16]
Барицитиниб	4 мг 1 раз в сутки [15]
Упадацитиниб	15 мг 1 раз в сутки [14]
Метотрексат	Стартовая доза 7,5 мг 1 раз в неделю, максимальная доза — 25 мг 1 раз в неделю. Для расчётов использовали среднюю дозу для всех пациентов 15 мг 1 раз в неделю [17]

связи с этим при выборе критерия эффективности для непрямого сравнения было решено проводить выбор среди критериев, позволяющих оценить достижение клинической ремиссии. Из перечисленных в табл. 3 к таким критериям относятся: SDAI ($\leq 3,3$), CDAI ($\leq 2,8$), DAS28-CPB $< 2,6$, DAS28-COЭ $< 2,6$ и Boolean ремиссия.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного артрита [5, 6], рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологии (ACR) и Азиатско-тихоокеанской лиги ассоциаций по ревматизму (APLAR) [7—9], целью лечения каждого пациента с ревматоидным артритом (РА) должно быть достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания, при этом следует использовать подход «лечение до достижения цели».

Достижение ремиссии как терапевтического исхода ценно само по себе и приобретает ещё большую значимость, учитывая, что оно ассоциируется с выраженным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение индекса активности РА (CDAI) на 10 пунктов ассоциируется с 21 % снижением сердечно-сосудистого риска [19, 20].

Согласно клиническим рекомендациям по ревматоидному артриту 2018 г. [5], в качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 (англ. disease activity score). Ремиссию диагностируют при значении DAS28 $< 2,6$.

Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR) [5]. Для оценки достижения ремиссии могут использоваться индексы: DAS28-CPB, DAS28-COЭ, CDAI (англ. clinical disease

activity index) — клинический индекс активности болезни, SDAI (англ. simplified disease activity index) — упрощённый индекс активности болезни [5].

Было показано, что достижение ремиссии по индексам CDAI или DAS28-CPB ассоциируется с улучшением качества жизни [21, 22], функционального статуса [22], работоспособности [22, 23], снижением потребности в оперативном лечении [24] и уменьшением прямых и непрямых медицинских расходов [22].

Учитывая приведённые выше данные, было принято решение использовать в качестве критерия эффективности для проведения непрямого сравнения показатель DAS28-CPB ($< 2,6$), и в качестве единицы эффективности был выбран процент пациентов, достигших DAS28-CPB ($< 2,6$) через 1 год терапии. При проведении сравнения было сделано допущение, что исследования 48 и 52 недели являются сопоставимыми по длительности.

Для проведения сравнительной оценки был выполнен информационный поиск публикаций по результатам рандомизированных клинических исследований сравниваемых препаратов. Прямые сравнения упадацитиниба с тофацитинибом и/или барицитинибом не проводились. В связи с чем в рамках проводимого анализа выполняли не прямое сравнение анализируемых лекарственных препаратов.

Согласно гипотезе исследования, сравниваемые лекарственные препараты применяются в комбинации с метотрексатом при лечении активного ревматоидного артрита у пациентов с неадекватным ответом на предшествующее лечение метотрексатом.

Временной горизонт анализа определяли исходя из продолжительности клинических исследований, использованных для проведения сравнения [13, 25,

26], который составил 52 недели (с учётом допущения, что результаты для препарата упадацитиниб, полученные за период 48 недель могут быть экстраполированы на период 52 недели).

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учётом режимов применения сравниваемых лекарственных препаратов. Стоимость препаратов сравнения была взята из ресурса Государственный реестр предельных отпускных цен (дата обращения 25.01.2020 г.). Для препарата упадацитиниб использовали цену, планируемую к регистрации (получена от компании производителя). Использовали цены без НДС и торговой надбавки. Стоимость анализируемых препаратов и режимы дозирования сравниваемых препаратов приведены в табл. 1 и 2. Затраты на сравниваемые препараты рассчитывали с учётом комбинации с метотрексатом.

Были отобраны сравнительные клинические исследования применения сравниваемых препаратов в комбинации с метотрексатом против единого препарата сравнения, проведённые на сходных популяциях пациентов (пациенты с активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на предшествующее лечение метотрексатом) с использованием одинаковых контрольных точек [13, 25, 26]. В табл. 3 перечислены критерии эффективности, учтённые в указанных исследованиях, использованных при проведении сравнения.

В рамках непрямого сравнения рассчитывали скорректированные значения эффективности для сравниваемых препаратов. Для этого использовали значения частоты достижения показателя DAS28-CPB (<2,6) для сравниваемых препаратов и единого

препарата сравнения, выраженные в процентах. Использовали значения показателей эффективности, представленные в клинических исследованиях с прямым сравнением анализируемых препаратов с общим препаратом сравнения (см. табл. 1 и 2) [13, 25, 26]. Для проведения коррекции показателей эффективности сравниваемых препаратов рассчитывали коэффициент коррекции, который определяли как отношение среднего значения показателей эффективности препаратов сравнения к показателю эффективности для препарата сравнения в каждом из сравнения. В каждом из не прямых сравнений в качестве препарата сравнения выступал адалимумаб:

$$K_1 = Ef_{\text{АдаСР}} / Ef_{\text{Ада1}}; \quad K_2 = Ef_{\text{АдаСР}} / Ef_{\text{Ада2}}$$

где: K_1 и K_2 — коэффициенты коррекции для препарата 1 и препарата 2;

$Ef_{\text{Ада1}}$ — значение показателя эффективности для единого компаратора (адалимумаба) в сравнении с препаратом 1 (по данным клинического исследования);

$Ef_{\text{Ада2}}$ — значение показателя эффективности для единого компаратора (адалимумаба) в сравнении с препаратом 2 (по данным клинического исследования);

$Ef_{\text{АдаСР}}$ — среднее значение показателей эффективности для единого компаратора в сравнениях с препаратами 1 и 2.

Расчёт собственно скорректированных значений показателей эффективности проводили, умножая коэффициент коррекции на значение эффективности для сравниваемых препаратов:

Таблица 3

Критерии эффективности, учтённые в исследованиях, использованных в анализе [13, 25, 26]

Критерий		<i>Fleischmann RM et al.</i> (2019) [13] (упадацитиниб)	<i>Fleischmann RM et al.</i> (2017) [25] (тофацитиниб)	<i>Taylor PC et al.</i> (2017) [26] (барицитиниб)
Ответ по критериям ACR	ACR20	+	+	+
	ACR50	+	+	+
	ACR70	+	+	+
Низкая активность заболевания	DAS28-CPB ≤3,2	+	+	+
	DAS28-COЭ ≤3,2	-	+	+
	SDAI (≤11)	+	+	+
	CDAI (≤10)	+	+	+
Клиническая ремиссия	DAS28-CPB <2,6	+	+	+
	DAS28-COЭ <2,6	-	+	+
	SDAI (≤3,3)	+	+	+
	CDAI (≤2,8)	+	+	+
	булево определение ремиссии	+	+	+
Физическое функционирование	HAQ-DI	+	+	+

$$Ef_{1\text{корр}} = K_1 \times Ef_1; Ef_{2\text{корр}} = K_2 \times Ef_2$$

где: K_1 и K_2 — коэффициенты коррекции для препарата 1 и препарата 2;

$Ef_{1\text{корр}}$ — скорректированное значение показателя эффективности для препарата 1;

$Ef_{2\text{корр}}$ — скорректированное значение показателя эффективности для препарата 2;

Ef_1 — значение показателя эффективности для препарата 1 (по данным клинического исследования);

Ef_2 — значение показателя эффективности для препарата 2 (по данным клинического исследования).

При проведении сравнения эффективности анализируемых препаратов использовали скорректированные значения эффективности для каждого непрямого сравнения. В качестве единого препарата сравнения использовали препарат адалимумаб, учитывая результаты приведённых выше исследований [13, 25, 26]. Непрямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) Indirect treatment comparison (ITC) в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ «ЦЭКМП» [27].

Для проведения непрямого сравнения рассчитывали отношение шансов (англ. Odds Ratio, OR) для каждого прямого сравнения, затем проводили не прямое сравнение полученных значений OR:

- для непрямого сравнения упадацитиниб—барицитиниб OR определяли в направлении упадацитиниб → адалимумаб → барицитиниб;
- для непрямого сравнения упадацитиниб—тофацитиниб OR определяли в направлении упадацитиниб → адалимумаб → тофацитиниб;
- для непрямого сравнения барицитиниб—тофацитиниб OR определяли в направлении барицитиниб → адалимумаб → тофацитиниб.

OR рассчитывали по формуле, приведённой ниже:

	Исход есть (1)	Исход нет (2)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактора риска нет (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	

где: $OR = (A \times D) / (B \times C)$

95 % ДИ для рассчитанного OR определяли по формулам:

для верхней границы $e^{\ln(OR)+1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

для нижней границы $e^{\ln(OR)-1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

В приведённой выше формуле значения A и B соответствовали числу пациентов, достигших целевого уровня DAS28-СРБ (<2,6), а значения C и D — числу пациентов, не достигших его. A и C представляли собой значения для препарата 1, а B и D — для препарата 2. Результаты непрямого сравнения представляли в виде OR с 95 % ДИ.

Учитывая, что препарат упадацитиниб показал большую клиническую эффективность и имеет меньшую стоимость (см. результаты), чем препараты сравнения, результаты клинико-экономического анализа представляли в виде разницы затрат и разницы клинической эффективности.

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа проводили при многократном изменении входных параметров — стоимости и эффективности препаратов сравнения.

Анализ влияния на бюджет проводили для тех же показаний и с использованием той же гипотезы, что и клинико-экономический анализ. Горизонт исследования составил 3 года. В открытом доступе данные о числе пациентов, соответствующих гипотезе исследования, в РФ отсутствуют. В то же время препараты тофацитиниб и барицитиниб в настоящее время в России применяются только для лечения пациентов с ревматоидным артритом. В связи с этим для расчёта размера целевой популяции было решено использовать данные об объёмах закупок за счёт бюджетных средств препаратов тофацитиниб и барицитиниб. Число пациентов, обеспечиваемых терапией, рассчитывали как отношение общего объёма закупленного препарата на потребность в препарате на 1 пациента за 1 год. Данные по объёму препаратов (число упаковок и дозировка), закупленных в 2019 г., были получены с официального портала государственных закупок (дата обращения 10.02.2020) [28].

Расчёт проводили по следующей формуле:

$$N = (n_{\text{уп}} \times C_{\text{уп}}) / D_{\text{год}}$$

где: N — число пациентов (размер целевой группы);
 $n_{\text{уп}}$ — число упаковок, закупленных за счёт бюджетных средств;
 $C_{\text{уп}}$ — количество препарата в упаковке (дозировка * число таблеток);
 $D_{\text{год}}$ — потребность в препарате на 1 пациента за 1 год. Результаты округляли вверх до целых значений.

Текущая практика подразумевала применение у пациентов только барицитиниба и тофацитиниба.

Таблица 4

Частота достижения клинической ремиссии (DAS28-CPB<2,6) при сравнении применения упатацитиниба и адалимумаба на фоне приёма метотрексата [13]

Сравнение упатацитиниба — адалимумаба [13]				
Показатель	Упатацитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	247	38,00	92	28,00
Не достигли DAS28-CPB<2,6	404	62,00	235	72,00
Всего	651	100	327	100
Сравнение барицитиниба — адалимумаба [26]				
Показатель	Барицитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	195	40,00	129	39,00
Не достигли DAS28-CPB<2,6	292	60,00	201	61,00
Всего	487	100	330	100
Сравнение тофацитиниба — адалимумаба [25]				
Показатель	Тофацитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	114	30,32	136	35,23
Не достигли DAS28-CPB<2,6	262	69,68	250	64,77
Всего	376	100	386	100

При постепенной замене барицитиниба и тофацитиниба на упатацитиниб в первый год упатацитиниб будут получать 15 % пациентов, во второй 30 % и в 3-й — 45 %. Изменение нагрузки на бюджет рассчитывали, как разницу в нагрузке на бюджет при включении препарата упатацитиниб в ЖНВЛП и замене (постепенной или полной с 1-го года) на него барицитиниба и тофацитиниба и нагрузки на бюджет при текущем соотношении препаратов. При оценке затрат учитывали только прямые затраты на лекарственные препараты на применение препаратов сравнения и метотрексата с дисконтированием, начиная со второго года, на 5 % в год. Поскольку курсовая стоимость препаратов барицитиниба и тофацитиниба одинаковая, затраты на оба эти препарата учитывали вместе.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет проводили при одновременном многократном изменении входных параметров — стоимости препаратов сравнения и размера целевой популяции, обеспечиваемых терапией.

Результаты

Непрямое сравнение, выбор препаратов сравнения и метода клинко-экономического анализа

Выбор критерия эффективности, использованного для сравнения — DAS28-CPB<2,6, был подробно обоснован в разделе «Материалы и методы». В табл. 4 приведены данные по частоте достижения этого показателя, полученные в клинических исследованиях, использованных в анализе. Учитывая эти

данные для каждого сравнения, было рассчитано отношение шансов (OR) с 95 % ДИ (табл. 5).

Таблица 5

Рассчитанные (скорректированные) значения OR и 95 % ДИ

Сравнение	OR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
Упатацитиниб → адалимумаб	1,56	1,17	2,08
Барицитиниб → адалимумаб	1,04	0,78	1,38
Тофацитиниб → адалимумаб	0,8	0,59	1,08

Непрямые сравнения проводили с использованием рассчитанных значений OR в направлениях: упатацитиниб → барицитиниб, упатацитиниб → тофацитиниб и барицитиниб → тофацитиниб. Результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты непрямого сравнения анализируемых препаратов OR и 95 % ДИ

Направление сравнения	OR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
Упатацитиниб → барицитиниб	1,529	1,021	2,292
Упатацитиниб → тофацитиниб	1,950	1,285	2,96
Барицитиниб → тофацитиниб.	1,275	0,842	1,931

Как видно из полученных данных по частоте достижения критерия DAS28-СРБ<2,6, препарат упадацитиниб достоверно эффективнее препаратов барицитиниб и тофацитиниб. В обоих случаях OR<1 и 95 % ДИ не пересекает 1. В то же время, эффективность барицитиниба и тофацитиниба достоверно не различается: 95 % ДИ пересекает 1. В связи с этим было решено проводить сравнение как с барицитинибом, так и с тофацитинибом.

Клинико-экономический анализ

При оценке курсовой стоимости учитывали только прямые лекарственные затраты на сравниваемые лекарственные препараты и метотрексат. Результаты расчёта курсовой стоимости приведены в табл. 7. Как видно из представленных данных, комбинации

барицитиниб+метотрексат и тофацитиниб+метотрексат имеют одинаковую курсовую стоимость, в то же время комбинация упадацитиниб+метотрексат имеет наименьшую курсовую стоимость и требует на 4,7 % или на 32 233,65 руб. на 1 пациента в год меньше затрат, чем препараты сравнения.

Второй показатель, рассчитываемый в рамках клинико-экономического анализа в случае, если рассматриваемый препарат характеризуется большей эффективностью и меньшей стоимостью, чем препараты сравнения — разница в эффективности сравниваемых лекарственных препаратов. Для расчёта использовали скорректированные значения эффективности для сравниваемых препаратов, рассчитанные как указано в разделе «Материалы и методы». Результаты представлены в табл. (8—10).

Таблица 7

Затраты на применение анализируемых препаратов при назначении на фоне метотрексата

Препараты	Затраты на препарат в год, руб.	Затраты на метотрексат в год, руб.	Суммарные затраты в год, руб.	Разница затрат	
Сравнение упадацитиниб — тофацитиниб					
Тофацитиниб	644 671,72	42 545,81	687 217,53	-32 233,65	-4,7 %
Упадацитиниб	612 438,07	42 545,81	654 983,88		
Сравнение барицитиниб — тофацитиниб					
Барицитиниб	644 671,72	42 545,81	687 217,53	-32 233,65	-4,7 %
Упадацитиниб	612 438,07	42 545,81	654 983,88		

Таблица 8

Расчёт скорректированных значений эффективности (достижение DAS28(CRP)<2,6) при непрямом сравнении упадацитиниба и барицитиниба через единый препарат сравнения адалимумаб

Препарат	Исходные значения, %	Корректирующие коэффициенты, рассчитанные по значениям эффективности на основе единого препарата сравнения (адалимумаба)	Скорректированные значения критерия эффективности, %
Fleischmann RM et al. (2019) [13]			
Упадацитиниб	38,00	1,20	45,46
Адалимумаб	28,00		33,50
Taylor PC et al. (2017) [26]			
Барицитиниб	40,00	0,86	34,36
Адалимумаб	39,00		33,50

Таблица 9

Расчёт скорректированных значений эффективности (достижение DAS28(CRP)<2,6) при непрямом сравнении упадацитиниба и тофацитиниба через единый препарат сравнения адалимумаб

Препарат	Исходные значения, %	Корректирующие коэффициенты, рассчитанные по значениям эффективности на основе единого препарата сравнения (адалимумаба)	Скорректированные значения, %
Fleischmann RM et al. (2019) [13]			
Упадацитиниб	38,0	1,13	42,9
Адалимумаб	28,0		31,6
Fleischmann R et al. (2017) [25]			
Тофацитиниб	30,3	0,90	27,2
Адалимумаб	35,2		31,6

Таблица 10

Разница в эффективности сравниваемых препаратов

Препараты	Эффективность препарата (скорректированные значения), %	Разница затрат, %	
		Абсолютные значения	Относительные значения
Сравнение упадациитиниб—барицитиниб			
Упадациитиниб	45,5	11,1	32,3
Барицитиниб	34,4		
Сравнение упадациитиниб—тофацитиниб			
Упадациитиниб	42,9	15,7	57,7
Тофацитиниб	27,2		

Как видно из приведённых данных в отношении критерия эффективности (процента пациентов, достигших показателя DAS28-СРБ<2,6), препарат упадациитиниб на 32,3 % эффективнее барицитиниба и на 57,7 % эффективнее тофацитиниба.

Результаты анализа чувствительности оказались неустойчивы к колебаниям стоимости сравниваемых препаратов. При этом анализ чувствительности в отношении изменения эффективности показал, что при сравнении упадациитиниба с барицитинибом полученные результаты устойчивы к одностороннему снижению эффективности упадациитиниба на 20 %, одностороннему повышению эффективности барицитиниба на 30 % и одновременному снижению эффективности упадациитиниба на 10 % и повышению эффективности барицитиниба на 10 %; при сравнении упадациитиниба с тофацитинибом полученные результаты устойчивы к одностороннему снижению эффективности упадациитиниба на 30 %, одностороннему повышению эффективности барицитиниба на 50 % и одновременному снижению эффективности упадациитиниба на 20 % и повышению эффективности барицитиниба на 20 %.

Анализ влияния на бюджет

Размер целевой группы рассчитывали, как указано в разделе «Методика анализа влияния на бюджет». Данные по объёму закупленных препаратов были получены из базы данных Единой системы государственных закупок [28]. Согласно этим данным, за 2019 г. в РФ закупался преимущественно тофацитиниб (табл. 11). В этой же таблице приведены результаты расчёта числа пациентов, которых можно обеспечить терапией закупленным количеством препаратов.

Анализ влияния на бюджет проводился для 3 сценариев:

- 1) при текущем соотношении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK;
- 2) при постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадациитиниб по 15 % в год;
- 3) при обеспечении всех пациентов упадациитинибом вместо барицитиниба и тофацитиниба с первого года.

При постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадациитиниб, было сделано допущение, что пропорция пациентов, получавших барицитиниб и тофацитиниб будет сохраняться.

Результаты расчёта влияния на бюджет приведены в табл. 12—14. В табл. 15 представлен расчёт изменения нагрузки на бюджет при применении упадациитиниба вместо других ингибиторов JAK. Как видно из результатов расчётов, обеспечение пациентов упадациитинибом, вместо применяемых в настоящее время ингибиторов JAK, позволит снизить нагрузку на бюджет. При включении препарата упадациитиниб в перечни ЖНВЛП и ОНЛС и постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадациитиниб вместо тофацитиниба и барицитиниба снижение составит в 1-й год — 15 %, во 2-й год — 30 %, в 3-й год — 45 %. Для группы 2 318 пациентов за 3 года снижение нагрузки на бюджет составит 1,4 % или 62,8 млн руб. При обеспечении упадациитинибом 100 % пациентов с первого года нагрузка на бюджет за 3 года снизится на 4,7 % или на 213,1 млн руб. в сравнении с текущим режимом.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет показал, что снижение стоимости упадациитиниба позволит добиться большей экономии бюджетных средств, однако повышение стоимости на 10 % нивелирует рассчитанные значения снижения нагрузки на бюджет. При увеличении размера популяции пациентов, получающих ингибиторы JAK на 50 %, полная замена ингибиторов JAK на упадациитиниб приведёт к снижению нагрузки на бюджет на 319,7 млн руб. Сокращение целевой популяции на 50 % при полной замене ингибиторов JAK на упадациитиниб приведёт к снижению нагрузки на бюджет на 106,6 млн руб.

Заключение

Применение ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите является общепринятой клинической практикой, при этом наряду с клиническими показаниями учитывается и их фармакоэкономическая характеристика. Установлено, что стоимость года терапии пациентов с РА упадациитинибом в ком-

Таблица 11

Количество препаратов ингибиторов JAK, закупленных в 2019 г. и число пациентов, которых можно обеспечить таким объёмом препаратов

Препарат	Дозировка	№	Число закупленных упаковок в 2019 г.	Годовая потребность в препарате, мг	Число пациентов
Тофациитиниб	10 мг	56	73	3 640	2 310
Тофациитиниб	5 мг	56	14 943		
Барицитиниб	4 мг	28	40	1 456	8
Суммарно					2 318

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет при текущем соотношении ингибиторов JAK

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	0	0	2 310	8	98,6	0,0	1 489,2	5,2	1 593,0
Год 2	0	0	2 310	8	93,7	0,0	1 414,7	5,2	1 513,6
Год 3	0	0	2 310	8	89,0	0,0	1 344,0	5,2	1 438,2
Суммарно за 3 года	—				281,3	0,0	4 247,9	15,5	4 544,7

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофациитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Таблица 13

Анализ влияния на бюджет при постепенном увеличении доли упадацитиниба по 15 % в год

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	15	348	1 964	6	98,6	213,1	1 266,1	3,9	1 581,8
Год 2	30	696	1 617	5	93,7	404,9	990,3	3,2	1 492,2
Год 3	45	1 043	1 271	4	89,0	576,5	739,5	2,6	1 407,6
Суммарно за 3 года	—				281,3	1 194,6	2 995,9	9,7	4 481,5

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофациитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Таблица 14

Анализ влияния на бюджет при обеспечении 100 % пациентов упадацитинибом вместо тофациитиниба и барицитиниба с первого года

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	100	2 318	0	0	98,6	1 419,6	0,0	0,0	1 518,3
Год 2	100	2 318	0	0	93,7	1 348,6	0,0	0,0	1 442,3
Год 3	100	2 318	0	0	89,0	1 281,2	0,0	0,0	1 370,2
Суммарно за 3 года	—				281,3	4 049,5	0,0	0,0	4 330,8

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофациитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Таблица 15

Изменение нагрузки на бюджет при обеспечении пациентов упадациитинибом вместо других ингибиторов JAK

Период	Текущее соотношение ингибиторов JAK, млн руб.	Постепенное увеличение доли пациентов, получающих УПА по 15 % в год, млн руб.	Обеспечение 100 % пациентов УПА вместо ТОФ и БАР с первого года, млн руб.
Год 1	1 593,0	1 581,8	1 518,3
Год 2	1 513,3	1 492,0	1 442,3
Год 3	1 437,7	1 407,3	1 370,2
Суммарно за 3 года	4 543,9	4 481,1	4 330,8
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом, млн руб.	0,0	-62,8	-213,1
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом, %	0,0	-1,4	-4,7

Примечания: УПА — упадациитиниб; ТОФ — тофациитиниб; БАР — барицитиниб.

бинации с метотрексатом на 4,7 % ниже стоимости года терапии тофациитинибом или барицитинибом в сочетании с метотрексатом. Поскольку упадациитиниб при меньшей курсовой стоимости обладает большей эффективностью в отношении достижения клинической ремиссии согласно показателю DAS28-СРБ (<2,6), то включение препарата упадациитиниб в ограничительные перечни и программы государственного финансирования для лечения пациентов с

ревматоидным артритом является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Лила А.М. — экспертная оценка, рецензирование публикации; Зырянов С.К., Дьяков И.Н. — проведение анализа, подготовка публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лила Александр Михайлович

д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, Россия, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва; зав. лабораторией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Россия, Москва

Lila Alexander M.

D. Sci. in Medicine, professor, the Head of RIR named after V.A. Nasonova, Russia, Moscow

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

D. Sci. in Medicine, professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Russia, Moscow

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD in Biology, General Director of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics”, Russia, Moscow; Head of the Laboratory of I. Mechnikov NIIVS, Russia, Moscow

Литература / References

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С.290—331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTARMedia; 2008. 290—331 (In Russ).]

2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 22;388(10055):2023—2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8

3. Firestein GS. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2016;1115—66

4. Cutolo M, Kitis GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):479—488. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.004

5. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2018. [Klinicheskie rekomendacii. Revmatoidnyj artrit. 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173/>. Ссылка активна на 17.03.2020.
6. Проект клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита. 2020. [Proekt klinicheskikh rekomendacij po lecheniyu revmatoidnogo artrita. 2020. (In Russ).] Доступно по: https://rheumatolog.su/media/media/2019/12/11/proekt_kr_ra_1.pdf. Ссылка активна на 17.03.2020.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-20
9. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1–26. DOI: 10.1002/art.22783
10. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 5;3(1):e000404. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000404
11. Miossec P. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? *The Lancet*. 2013;381, (9865):429–431. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61722-X
12. Giles J, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. *Rheumatology*. 2010;1:95563.
13. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejsa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранвэк (упадацинитиб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva RINVOQ™ (upadacitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&t= Ссылка активна на 17.03.2020
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Олуминат (барicitиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Olumiant (baricitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e78e3ed-51b3-415a-a79c-3b06b503555f&t= Ссылка активна на 17.03.2020
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Яквинус (тофацинитиб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Jakvinus (tofacitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de07b23b-ab5b-4899-92f4-f0636ec7c7bd&t= Ссылка активна на 17.03.2020
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Медак (метотрексат). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Medak (methotrexate). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=26658a16-becd-4241-9146-9ac26d93aa08&t= Ссылка активна на 08.04.2020
18. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. from 20.11.2018). “Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi” (In Russ).]
19. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2:10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y
20. Solomon DH, Reed G, Kremer JM, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449–1455. DOI:10.1002/art.39098
21. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, et al. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? *J Rheumatol*. 2010;37(2):285–290. DOI:10.3899/jrheum.090898
22. Mjaavatten MD, Radner H, Yoshida K, et al. Inconsistent treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: a longitudinal data analysis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2370–2378. DOI:10.3899/jrheum.140306
23. Codreanu C, Popescu CC, Mogoșan C. Area of Residence and Socioeconomic Factors Reduce Access to Biologics for Rheumatoid Arthritis Patients in Romania. *Biomed Res Int*. 2018;7458361. Published 2018 May 8. DOI:10.1155/2018/7458361
24. Nikiphorou E, Norton S, Young A, et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2080–2086. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208669
25. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
26. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–662. DOI: 10.1056/NEJMoa1608345
27. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2017. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu nepriamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ).]
28. Единая информационная система в сфере закупок. [Edinaya informacionnaya sistema v sfere zakupok. (In Russ).] Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> Ссылка активна на 17.03.2020

Прагматические клинические исследования

Шевченко О. Р.¹, Колбин А. С.^{1,2}

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

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

Аннотация. Прагматические исследования позволяют объединить преимущества наблюдательного исследования в реальной клинической практике с научной строгостью рандомизированного клинического исследования (РКИ) и тем самым дать более эффективные ответы на вопросы реальной клинической практики. *Цель.* Оценка различий в проведении классических РКИ и прагматических клинических исследований (ПКИ), а также анализ особенностей, касающихся их проведения на разных этапах. *Методология.* Проведён анализ ряда публикаций в период с 1999 по 2017 гг. на предмет выявления данных, посвящённых ПКИ. *Результаты.* В проведении классических РКИ и ПКИ имеются существенные различия. Прежде всего, в ПКИ используют более гибкие критерии включения и отличается подход к выбору центра исследования. Также процедура получения информированного согласия имеет существенные отличия от таковой при классическом РКИ; предложены альтернативные варианты, однако единый подход пока не выработан. При проведении ПКИ требуются минимальные вмешательства монитора в рутинную медицинскую практику, что, однако, может привести к нарушению сбора отчётности. Вариантом решения может стать удалённый сбор данных. *Выводы.* ПКИ представляют собой огромный потенциал для исследования эффективности лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики. Однако, несмотря на значительное увеличение количества таких исследований, всё ещё существует достаточное количество моментов, требующих урегулирования.

Ключевые слова: клинические исследования; прагматические клинические исследования; реальная клиническая практика; исследования сравнительной эффективности

Для цитирования:

Шевченко О.Р., Колбин А.С. Прагматические клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.52-60. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-52-60

Pragmatic clinical trials

Shevchenko OR¹, Kolbin AS²

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

² — FSBEI HE “Saint-Petersburg State University”, Russia, St. Petersburg

Abstract. Pragmatic clinical trials (PCTs) allow combining the advantages of observational trials in real-world evidence with the scientific rigor of randomized clinical trials (RCTs), and thereby provide more effective answers to questions of real-world evidence. *Aim.* Assessment of differences in conducting RCTs and PCTs, as well as analysis of the features related to conducting PCTs at different stages. *Methods.* An analysis of publications in the period from 1999 to 2017 was conducted to identify data on PCTs. *Results.* There are significant differences in conducting classic RCTs and PCTs. First, PCTs use more flexible inclusion criteria and differ in the approach to choosing an investigator's site. Also, the procedure for obtaining informed consent has significant differences from that of classical RCTs; alternative options are proposed but a unified approach has not yet been developed. When conducting PCTs, monitor intervention should be minimal in order not to interfere in the routine therapy, which, however, can lead to a violation of reporting. A possible solution may be remote data collection. *Conclusion.* PCTs represent a huge potential for studying the effectiveness of drugs in real-world evidence. However, despite a significant increase in the number of such trials, there are still a sufficient number of points that need to be resolved.

Keywords: clinical trials; pragmatic clinical trials; real-world evidence; comparative effectiveness assessment

For citations:

Shevchenko OR, Kolbin AS. Pragmatic clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;3:52-60. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-52-60

Актуальность

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) проводят с середины прошлого века, и их роль в современной медицине сложно переоценить. Основываясь на данных классического РКИ, под которым

подразумевается двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, можно судить о действенности (англ. efficacy) лекарственного препарата (ЛП). Данный вид исследований чаще всего используют при проведении предрегистрационных интервенционных клинических исследова-

ний [1]. Однако, даже если данные, полученные в ходе качественно проведенного РКИ, валидны, это не гарантирует получения такого же результата у пациентов, не соответствующих субъектам, подобранным по строгим критериям для участия в исследовании. В связи с этим, существует всё больше запросов на получение информации об эффективности ЛП в условиях реальной клинической практики (*англ. Real-World Data, RWD*).

Одно из определений RWD — «данные, относящиеся к системе здравоохранения, которые собирают из различных источников вне рамок предрегистрационных рандомизированных клинических исследований» [2].

После анализа таких данных получают доказательства реального мира (*англ. Real-World Evidence, RWE*), с получением данных об эффективности (*англ. effectiveness*) [3].

В медицинском сообществе сложилось мнение, что основным источником данных RWD являются наблюдательные исследования [2, 4]. Как классическое РКИ, так и наблюдательные исследования имеют ограничения в предоставлении данных о сравнительной эффективности ЛП.

Недавнее метаэпидемиологическое исследование показало, что после проведенного РКИ можно получить совершенно разные ответы на одни и те же клинические вопросы в результате рутинного сбора данных о состоянии здоровья, что, несмотря на трудности в устранении статистических погрешностей, может привести к переоценке эффекта лечения [5]. Также при проведении РКИ минусом является исследование ограниченных групп населения в строго подобранных и контролируемых условиях, оптимизированных для демонстрации действия ЛП [6].

В случае с наблюдательными исследованиями нельзя исключить наличие систематических ошибок (*англ. bias*), особенно, касающихся несопоставимости между группами пациентов [5].

Необходимо отметить, что в настоящий момент огромное количество данных о состоянии здоровья пациентов хранится на компьютерах, мобильных устройствах и других гаджетах. Эти данные могли бы быть полезны, чтобы лучше спланировать проведение клинических исследований.

Многими экспертами в качестве дополнительного источника данных о RWD предлагается рассматривать прагматические клинические исследования (ПКИ, *англ. pragmatic clinical trials*), которые позволяют объединить преимущества наблюдательного исследования в реальной клинической практике с научной строгостью рандомизированного клинического исследования, и тем самым более точно ответить на вопросы реальной клинической практики.

Цель: анализ особенностей проведения прагматических клинических исследований.

Методология

Был проведен систематический анализ данных литературы в период с 1967 по 2019 гг. на предмет выявления информации, посвященной ПКИ. В ходе проведения поискового анализа использовали следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения: в анализ вошли публикации, в которых описывали исследования по эффективности, сравнительной эффективности (наблюдательные исследования, прагматические клинические исследования).

Критерии исключения: в анализ не вошли клинические исследования, посвященные обсуждению действенности и сравнительной действенности.

Ключевые слова поиска: клинические исследования; прагматические клинические исследования; реальная клиническая практика; исследования сравнительной эффективности.

Результаты

История. Впервые прагматические клинические исследования были предложены и описаны Schwartz D. и Lellouch J. в 1967 году [7]. В этой статье авторы представили два сценария испытаний по борьбе с раком, в которых исследовали лекарственный препарат, повышающий чувствительность к радиотерапии. Предположив, что ЛП следует вводить на протяжении 30 дней до радиотерапии, группы сравнения можно было сформировать двумя способами, которые представлены на рис. 1.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, чтобы при наблюдательном исследовании лучевая терапия проводилась в одно и то же время в каждой группе, в группе сравнения (Группа Б) лучевой терапии предшествует «пустой» период в 30 дней (приём препарата и другие вмешательства не осуществляются). Во втором случае (прагматическое исследование) лучевая терапия Группы Б могла быть начата одновременно с приёмом лекарственного препарата Группой А. Ни один из этих вариантов процедур нельзя было назвать «лучшим» по отношению к другому. Первый (наблюдательное исследование) позволял сравнивать две группы, которые похожи с точки зрения лучевой терапии и которые отличались только наличием или отсутствием ЛП. Была проведена оценка сенсibilизирующего действия лекарственного препарата. Вторая процедура (прагматическое исследование) позволила сравнить две процедуры в тех условиях, в которых они наиболее вероятно будут применяться на практике. Таким образом, это два абсолютно разных подхода к исследованию ЛП.

CONSORT. По мере роста количества клинических исследований также возросла необходимость обеспечения чёткого представления результатов. Для достижения этой цели были созданы Единые

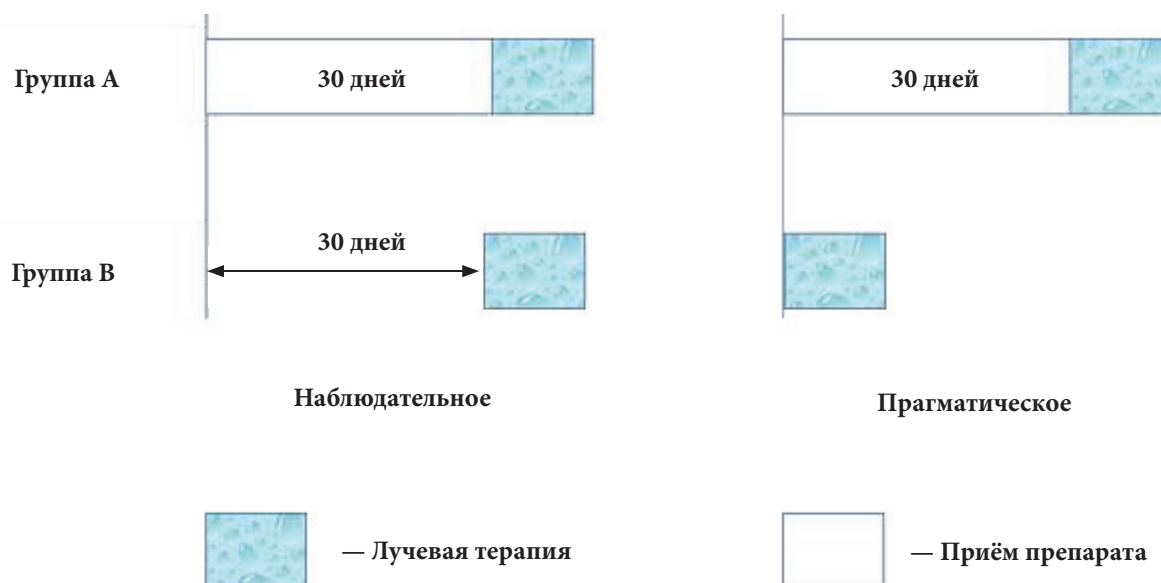


Рис. 1. Наблюдательный и прагматический подход в исследованиях [4]

стандарты представления результатов исследований (*англ.* Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) и выпущен контрольный лист CONSORT, состоящий из 22 пунктов. В 2008 году было выпущено расширение заявления CONSORT для прагматических клинических исследований, которое не изменило основные пункты контрольного листа, однако внесло дополнения в 8 из них [8]. Расширения затронули такие пункты, как: исходные данные, участники исследования, вмешательства, результаты, размер выборки, ослепление, набор участников и обобщение результатов. Для каждого из восьми пунктов представлены стандартный текст CONSORT и дополнительные указания, пример хорошей отчётности по данному пункту и объяснение проблем. Важно отметить, что эти предложения следует рассматривать как дополнение к общим указаниям в основном пояснительном документе CONSORT и, при необходимости, к другим указаниям CONSORT. Эти расширения представлены вместе с иллюстративными примерами отчётности и объяснением каждого расширения.

Колесо PRECIS-2. При планировании проведения исследования сравнительной эффективности существующей методологии или лекарственного препарата следует сделать выбор в пользу прагматического или наблюдательного подхода, поскольку они представляют собой две противоположные стороны одного континуума. С этой целью в 2005—2008 гг. команда из 25 международных экспертов и методистов разработала инструмент PRECIS (*англ.* Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary) [9]. Далее первоначальная версия была усовершенствована, чтобы на этапе разработки исследований выбрать наиболее верный подход в соответствии с планируемой целью. Так, разработчиками было представлено «колесо» PRECIS-2 (рис. 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 2, представлен инструмент, который поможет выбрать наиболее соответствующий целям исследования подход. Модель (колесо) PRECIS-2 имеет 9 пунктов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале, где 1 — «очень наблюдательные», идеальные условия, а 5 — «очень прагматичные условия», соответствующие реальной клинической практике. Целью «очень прагматичного» подхода в данном случае считается максимальное применение вмешательства для обычной помощи в реальной клинической практике и его эффективность, в то время как «очень наблюдательный» подход демонстрирует эффект вмешательства с помощью ожидаемого механизма, однако вопросу о том, будет ли этот результат достигнут в реальных условиях, уделяется минимальное внимание. К примеру, при выборе центра проведения исследования обычные стационары, осуществляющие рутинную медицинскую деятельность, будут соответствовать 5 баллам (прагматичный подход), в то время как специализированные для проведения исследований центры наберут 1 балл. Таким образом, используя это колесо решений, исследователям и клиницистам будет легче понять, соответствуют ли проектные решения их предполагаемому назначению.

Отличия в проведении ПКИ от классического РКИ. В табл. 1 суммированы и представлены основные отличия классического РКИ от прагматического.

При проведении ПКИ и РКИ есть существенные различия в методологии. В первую очередь, в ПКИ исследование осуществляется квалифицированными врачами, которые, однако, могут не иметь опыта в клинических исследованиях. При этом исследуется обширная группа пациентов, многие из которых не попали бы в РКИ в связи со строгими критериями включения. Таким образом, эти исследования могут



Рис. 2. Модель (колесо) PRECIS-2 [10]

Таблица 1

**Отличия классического рандомизированного клинического исследования
от прагматического клинического исследования**

Характеристика	Классическое рандомизированное клиническое исследование	Прагматическое клиническое исследование
Условия проведения	Исследовательский центр	Медицинское учреждение
Набор пациентов	По строгим критериям	В условиях реальной клинической практики
Протокол исследования	Строгий	Гибкий
Критерии включения	Узкие	Широкие
Рандомизация	+	+
Опыт врачей в проведении исследований	Обязателен	Не обязателен
Информированное согласие	Обязательно, стандартная утверждённая форма	Возможно использовать упрощённую форму
Сбор данных о нежелательных реакциях	Стандартная форма отчётности	Различные источники, форма отчётности гибкая

помочь выяснить эффективность ЛП, например, у пожилых пациентов.

Несмотря на очевидные преимущества в получении реальных данных при проведении ПККИ, существуют определённые ограничения, которые необходимо разрешить.

Выбор центра исследования и протокола. Одним из серьёзных моментов при планировании ПККИ является выбор центра. Так, пациенты, которые регистрируются в одном центре, где планируется исследование, могут параллельно получать помощь и

наблюдаться в других медицинских организациях, включая стационары, специализированные учреждения и амбулаторное звено. Это поднимает вопрос о необходимости качественного сбора всех соответствующих источников данных для получения полноценной информации о состоянии здоровья пациента [11]. При планировании ПККИ необходимым является участие гетерогенных центров, чтобы в исследовании приняли участие различные группы пациентов, и результаты были более представительны. Ещё одним важным вопросом до начала исследова-

ния является разработка протокола с учётом рутинной клинической практики, чтобы минимизировать вмешательства в ход рутинного лечебного процесса для наибольшей достоверности данных. Решить эту проблему можно путём привлечения врачей и персонала на ранней стадии разработки протокола [12].

Включение пациентов в исследование. Для включения пациента в классическое РКИ существуют строгие критерии отбора. Однако эти пациенты могут быть несопоставимы с пациентами из «реального мира», у которых присутствуют коморбидные патологии, тяжёлое течение заболевания, а также различные факторы риска [13]. С целью получения данных об эффекте исследуемого ЛП на более широкой популяции, в ПКИ используют более мягкие критерии включения. Количество критериев исключения желательно свести к минимуму. Однако, как и в других исследованиях, пациенты с абсолютными противопоказаниями не включаются в исследование. Традиционно возникают сложности с участием уязвимой группы населения. Однако принадлежность к таковой не должна являться критерием исключения. С учётом факта исследования уже зарегистрированного лекарственного препарата в ПКИ допускают участие таких пациентов с условием предоставления дополнительных мер защиты [14].

Уязвимые группы традиционно исключаются из предрегистрационных клинических исследований, поскольку они в меньшей степени способны защищать свои собственные интересы. Тем не менее, систематическое исключение из ПКИ препятствует нашему пониманию реальных преимуществ и вреда лекарственных препаратов, используемых этими группами.

Принадлежность к уязвимому населению сама по себе не должна быть критерием исключения из ПКИ, чтобы обеспечить равный доступ к знаниям, полученным в результате исследований. Предоставление этим группам возможности участвовать в ПКИ с помощью новых вмешательств даёт дополнительную выгоду от доступа к потенциально выгодному лечению. В настоящее время поощряется ответственное включение уязвимых лиц в ПКИ, если дополнительная защита обеспечивается там, где это считается необходимым, исходя из ожидаемых рисков, последствий и характеристик населения [14, 15].

Рандомизация. Значительным отличием ПКИ от классического РКИ является и процедура рандомизации. Распределение пациентов в ПКИ осуществляется лечащим врачом (по возрастной группе, социальным признакам и так далее), а пациент обладает информацией о том, какой лекарственный препарат он принимает, или какое вмешательство осуществляется. Связанные с лечением процедуры исследования в ПКИ не должны менять рутинную медицинскую практику, поэтому решения о выборе дозировки ЛП, совместном вмешательстве и лече-

нии нежелательных явлений оставляют на усмотрение лечащего врача [16, 17]. Плацебо и другие методы ослепления пациентов и врачей для назначенной группы лечения, как правило, в ПКИ не используются, поскольку знание применяемого вмешательства, а также ожидания или изменения поведения, связанные с этими знаниями, являются частью эффекта лечения в реальной жизни. Кроме того, любые меры, принимаемые для содействия соблюдению режима лечения, должны отражать рутинную медицинскую практику [10, 17].

Дизайн, где пациенты не имеют возможности выбрать предпочтительное вмешательство, часто рассматривается как барьер для участия в испытаниях [18], поэтому были предложены модификации процесса рандомизации. Одной из таких стал дизайн Зелена (предложен статистиком Высшей школы здравоохранения Гарварда *Марвином Зеленом*). В этой схеме пациенты рандомизируются либо в группу лечения, либо в контрольную группу прежде, чем дать информированное согласие. Поскольку группа, к которой относится данный пациент, известна, согласие может быть получено условно. Другим методом выступает кластерная рандомизация, предусматривающая назначение одинакового вмешательства определённой группе участников.

Информированное согласие. Одним из пунктов, ограничивающих участие пациента в ПКИ, является обширная и длительная процедура информированного согласия. При планировании таких исследований необходимо учитывать ограниченное количество визитов пациента в центр, что делает трудным проведение традиционной процедуры в условиях реальной медицинской практики. Также, в связи с ограниченным временем на приём пациента врачу представляется затруднительным длительное информирование пациента. Вышеперечисленное может привести к меньшему числу включённых пациентов в планируемое исследование, и менее репрезентативной выборке [19]. Учитывая это, был предложен ряд альтернатив для традиционного информированного согласия при проведении ПКИ, в которых сравниваются доказавшие свою действенность методы [20].

Интегрированное согласие. Модель предполагает обсуждение с пациентом предлагаемой терапии, существующих альтернатив, использование рандомизации, а также потенциальный вред и преимущества сравниваемого лечения [21]. Согласие пациента может быть получено устно или письменно. Врач документирует беседу и её результаты в электронную медицинскую карту (ЭМК).

Таргетированное согласие. Такая форма предлагается для сведения к минимуму вмешательства в реальную медицинскую практику при сравнении известных методов лечения [22]. Пациенту предлагается письменная форма согласия с указанием сле-

дующих данных: процедура и продолжительность исследования, инструкции по приёму ЛП, доступность исследуемого лечения для пациента вне рамок исследования, меры конфиденциальности, контактная информация и заявление об отказе от участия в исследовании в любое время без последствий. Разница с интегрированным согласием заключается в отсутствии информации о рандомизации [23].

Освещаемый подход. В этом случае используются общие уведомления, размещаемые на видных местах, информирующие пациентов о том, что они могут участвовать в сравнительных исследованиях эффективности со стандартными известными вмешательствами. Далее пациент сам может выразить желание об участии без явной процедуры письменного согласия, с учётом наличия минимальных рисков и информирования пациентов о возможном проведении в структуре здравоохранения интегрированных в практику исследований [24].

Отказ от согласия. В этом случае участники не проинформированы об исследовании и не принимают активного решения относительно участия. Теоретически такой вариант возможен для тех ПКИ, в которых все виды лечения, предлагаемые в исследовании, могут быть предложены за пределами испытания без специального информированного согласия, при этом лечение не связано с более чем минимальным дополнительным риском по сравнению с любой из альтернатив [25].

Отслеживание нежелательных лекарственных реакций. В ПКИ количество визитов пациента в центр и структурированный сбор данных сведены к минимуму, с целью минимизации вмешательства в рутинную медицинскую практику. Порядок отчётности о нежелательных явлениях (НЯ) и нежелательных лекарственных реакциях (НР) может оказать сильное вмешательство в этот процесс. В случае с прагматическими, порядок сбора отчётности может нарушаться, вследствие редкого посещения пациентов исследовательского центра. Также возникшая НР может привести к госпитализации пациента в другую клинику или обращению к другому специалисту, не связанному с исследовательским центром [26]. Поскольку в ПКИ задействованы врачи, которые могут не иметь опыта участия в исследованиях, у них может не быть опыта заполнения отчётности о НЯ, а также у них может быть недостаточная квалификация, чтобы связать возникновение НЯ с приёмом ЛП [27]. Решением в данном случае может стать применение ЭМК, однако данные системы должны быть валидированы для использования в исследовании [28]. Изменениям подвержен и традиционный подход к мониторингу клинического исследования. С учётом более широких критериев включения, число пациентов с рисками возрастает, однако частые визиты монитора нарушают рутинный медицинский процесс. Также мониторы могут не иметь полного

доступа к ЭМК, что затруднит сбор данных. Вариантами решения данной проблемы может стать удалённый сбор данных, что избавит от необходимости регулярного посещения исследовательского центра [29]. Помимо этого, на этапе разработки протокола конкретного ПКИ требуется решить, какие данные и как часто будут необходимы для регулярной отчётности, а также каким образом обеспечить доступ к этим данным.

Преимущества и недостатки прагматических клинических исследований показаны в табл. 2.

Пример проведённого прагматического клинического исследования

В качестве примера успешно проведённого ПКИ в реальной клинической практике можно привести исследование STOPCRC (*англ.* Strategies and Opportunities to Stop Colon Cancer in Priority Populations; Стратегии и возможности в остановке роста рака толстой кишки в приоритетных группах населения) [30]. Это партнёрство между двумя научно-исследовательскими учреждениями и сетью клиник социальной сети для содействия скринингу колоректального рака среди групп населения, обслуживаемых этими клиниками (люди с низким уровнем образования, низким доходом, низким доступом к медицинскому обслуживанию, недавние иммигранты или латиноамериканцы). В исследовании приняли участие 26 клиник и более 60 тыс. участников, из которых проанализированы данные 41193 человек. В исследовании оценивались два клинических подхода к повышению частоты скрининга колоректального рака среди отобранных пациентов, возраста, которые не соответствуют рекомендациям по скринингу колоректального рака. В качестве первой оцениваемой системы выступала встроенная автоматизированная электронная медицинская карта (ЭМК) для рассылки наборов фекальных иммунохимических тестов (FIT). Вторым подходом являлось использование более интенсивной программы, состоящей из набора FIT по почте, а также лингвистических и культурных вмешательств, проводимых на уровне клиники. Третья группа клиник использовала стандартный подход при скрининге колоректального рака (обычная медицинская помощь).

В результате, оба вмешательства привели к более высоким показателям тестирования на колоректальный рак, чем в обычной клинике, демонстрируя эффективность встроенного ЭМК вмешательства для скрининга колоректального рака. Результаты показали высокую степень охвата отправляемого по почте компонента. Через 6 месяцев от начала исследования частота прохождения фекального теста была выше в клиниках, использующих ЭМК и рассылку по почте, по сравнению с клиникой обычной медицинской помощи.

Таблица 2

Преимущества и недостатки прагматических клинических исследований

Преимущества	Недостатки
Исследование вмешательства в реальной клинической практике. Это приводит к более достоверному исследованию эффективности вмешательства.	Затруднена процедура мониторинга. Для минимального вмешательства в рутинный медицинский процесс требуется ограничение визитов мониторов в медицинские центры, что может привести к нарушению отчётности, ошибкам в ходе исследования.
Широкие критерии включения. В ПКИ принимают участие люди, которые получают медицинскую помощь в обычных клиниках, таким образом, участие могут принять пациенты, которые бы не могли попасть в классическое РКИ в связи со строгими критериями отбора (например пожилые пациенты, представители уязвимых групп населения).	Ограниченное число запланированных визитов. Поскольку количество визитов не является строго определённым, отслеживание состояния здоровья пациента может усложниться. Пациенты, участвующие в исследовании, могут оказаться в отделении неотложной помощи или другой больнице, которые находятся вне рамок исследования. Об этом и любых связанных с ним событиях может не сообщаться врачу пациента.
Использование интегрированных систем для сбора информации (электронные устройства, приложения, электронная медицинская карта). Наличие огромных электронных баз данных о состоянии здоровья пациентов представляет собой масштабный интерес для изучения. В ПКИ становится возможным получать и обрабатывать эту информацию.	Трудности в сборе данных о нежелательных реакциях. Врачи, принимающие участие в ПКИ, зачастую не имеют опыта участия в исследованиях, не знают нюансы традиционной отчётности о нежелательных реакциях, что может затруднить сбор данных о безопасности.
Отсутствие ослепления. В классическом РКИ процедура двойного ослепления исключает наличие ошибок при исследовании действенности ЛП. Однако на пострегистрационном этапе как пациенты, так и лечащий врач будут обладать исчерпывающей информацией о принимаемом ЛП, поэтому ослепление в данном случае усложняло бы процедуру сбора и обработки информации.	
Изменённая процедура рандомизации. В ПКИ рандомизацию осуществляет лечащий врач. Рандомизация осуществляется по возрастным группам. Изменённая процедура помогает оценить насколько вмешательство будет эффективно у конкретной возрастной категории.	
Изменённая форма информированного согласия. Долгая процедура ознакомления и подписания информированного согласия в ограниченном режиме рутинной медицинской практики может привести к отказу от участия лечащих врачей и пациентов в исследовании. Поэтому предложенные традиционной процедуре альтернативы необходимы для проведения ПКИ, чтобы охватить наибольшее число пациентов.	

Проекты прагматических исследований в настоящее время

В настоящее время в мире ведутся крупные ПКИ. В качестве примера можно привести исследование PREVENTABLE под руководством университета Дьюка (Северная Каролина, США), которое является одним из наиболее крупных ПКИ на сегодняшний день [31]. Целью исследователей является оценка эффективности статинов у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Немногие исследования статинов в группах первичной профилактики включали пожилых людей. Также это первое исследование статинов, первичным конечным исходом которого не являются

сердечно-сосудистые заболевания. Исследователи будут изучать, могут ли статины увеличить продолжительность жизни, а именно здоровые годы жизни без возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Вторичной конечной точкой будут являться сердечно-сосудистые события, а также умеренные когнитивные нарушения. В исследовании будут задействованы все элементы, соответствующие характеристикам ПКИ, а именно:

- привлечение потенциальных участников во время скрининга и набора персонала с использованием информационных видеороликов, групповых дискуссий с участниками исследования и платформы электронного согласия;

- сопоставление данных ЭМК с другими формами последующего наблюдения, включая звонки и личные визиты для когнитивной и функциональной оценки, чтобы обеспечить полный сбор результатов;
- упрощение снабжения ЛП путём доставки непосредственно пациентам.

В качестве другого масштабного примера можно привести исследование Heartline. Оно посвящено изучению того, как повседневные технологии, такие как iPhone и Apple Watch, могут обеспечить раннее обнаружение мерцательной аритмии, являющейся ведущей причиной инсульта [32]. В исследовании примут участие до 180 000 пациентов. Используя новое приложение для здоровья сердца от Johnson & Johnson в сочетании с уведомлениями Apple Watch о нерегулярном сердечном ритме и приложением ЭКГ, исследование HEARTLINE будет стремиться выяснить, может ли эта технология ускорить диагностику фибрилляции предсердий и улучшить результаты, включая профилактику инсульта, а также оценить влияние программы соблюдения приёма ЛП. Исследование будет проводиться только в США и разрабатывается как прагматическое рандомизированное контролируемое исследование для лиц в возрасте 65 лет и старше.

Российские реалии

Несмотря на значительный рост количества ПКИ в современном мире, такой тенденции пока не наблюдается в России. Следует отметить, что до появления систематизированной информации о всех нюансах проведения такого типа исследований, развитие ПКИ не представлялось возможным, поэтому только в последнее десятилетие наблюдается существенный интерес и рост. В связи с этим выбор исследователей, в том числе российских, мог склоняться в сторону наблюдательных исследований, в то время как прагматичный подход представлялся более целесообразным.

Помимо этого, для проведения такого рода исследований требуется урегулирование этического вопроса. Поскольку единая модель информированного согласия при проведении ПКИ ещё не найдена, то это может являться одним из препятствий для активного распространения ПКИ в России.

Ещё одним важным моментом является необходимость активного использования электронных ресурсов для сбора медицинских данных пациента и валидированных ЭМК. Однако это возможно не во всех регионах РФ, что также может тормозить проведение исследований.

Тем не менее, очевидные преимущества ПКИ в рамках исследований сравнительной эффективности и урегулирование спорных моментов, касающихся их проведения, несомненно будут способствовать их росту в России.

Заключение

Таким образом, прагматические клинические исследования представляют собой огромный потенциал для исследования эффективности ЛП в условиях реальной клинической практики. Потенциал для демонстрации таких эффектов во многом зависит от готовности пациентов и лечащих врачей участвовать в исследованиях этого типа, а также от способности поддерживать рутинную медицинскую практику (насколько это возможно) в течение всего периода. В связи с этим, ограничение визитов монитора в центр требует создания механизма, позволяющего мониторам получать удалённый доступ ко всем необходимым данным.

Отказ от традиционной процедуры информированного согласия может привести к более репрезентативной выборке, однако имеет этические нюансы, которые необходимо обсуждать в каждом конкретном случае.

Какой бы подход ни использовался для сбора данных о безопасности и мониторинга ПКИ он, вероятно, будет «нестандартным», и поэтому потребует ранних и подробных обсуждений с Этическим комитетом и регуляторными органами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Шевченко О.Р. — написание текста; Колбин А.С. — редактирование, финальное утверждение рукописи

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевченко Ольга Романовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: o.r.shevchenko@gmail.com

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

Shevchenko Olga R.

Corresponding author

e-mail: o.r.shevchenko@gmail.com

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

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Kolbin Alexey S.

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, 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, SPbSU, Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — 1-е изд. — М.: Бук Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. [Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami / pod obshch. red. Belousova DYU, Zyryanova SK, Kolbina AS. — 1-e izd. — M.: Buki Vedi: Izdatel'stvo OKI, 2017. (In Russ).]
2. FDA. Framework for FDA's real-world evidence program. 2018. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>
3. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. — London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1972. [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/effectiveness-and-efficiency-web-final.pdf> DOI: 10.1016/S0033-3506(73)80082-4
4. Wang X, et al. Identification and mapping of worldwide sources of generic real-world data. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2019;28(7):899-905. DOI: 10.1002/pds.4782
5. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ.* 2016;352:i493. DOI: 10.1136/bmj.i493
6. Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2017;88:7-13. DOI:10.1016/j.jclinepi.2016.12.023
7. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and Pragmatic Attitudes in Therapeutic Trials. *J. Chron. Dis.* 1967;20:637-648.
8. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ.* 2008;337:a2390. DOI:10.1136/bmj.a2390
9. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):464-75. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.011
10. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ.* 2015;350:h2147. DOI: 10.1136/bmj.h2147
11. Worsley SD, Rengerink KO, Irving EA, et al. Series: Pragmatic Trials and Real World Evidence: Paper 2. Setting, Sites, and Investigator Selection. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2017;88:14-20. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.003
12. Donovan JL, Paramasivan S, de Salis I, et al. Clear obstacles and hidden challenges: understanding recruiter perspectives in six pragmatic randomised controlled trials. *Trials.* 2014; 15:5 [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1745-6215-15-5>
13. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials.* 2015;16:495. DOI: 10.1186/s13063-015-1023-4
14. Welch MJ, Larry RC, Miller JE, et al. The ethics and regulatory landscape of including vulnerable populations in pragmatic clinical trials. *Clinical trials.* 2015;12:503-510. DOI: 10.1177/1740774515597701
15. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva, Switzerland, 2002 [cited 2020 Jul 25]. Available at: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
16. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):499-505. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.01.012
17. Zuidgeest MGP, Welsing PMJ, G JMW van Thiel, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 5. Usual care and real life comparators. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2017;90:92-98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.07.001
18. Ross S, Grant A, Counsell CE, et al. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(12):1143-1156. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00141-9
19. T-P van Staa, Goldacre B, Gulliford M, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ.* 2012;344:e55. DOI: 10.1136/bmj.e55
20. McKinney RE, Beskow LM, Ford DE. Use of altered informed consent in pragmatic clinical research. *Clin Trials.* 2015;12(5):494-502. DOI:10.1177/1740774515597688
21. Kim SYH, Miller FG. Informed consent for pragmatic trials — the integrated consent model. *N Engl J Med.* 2014;370(8):769-772. DOI: 10.1056/NEJMHle1312508
22. Wendler D. "Targeted" Consent for Pragmatic Clinical Trials. *JGIM.* 2015;30:679-682. DOI: 10.1007/s11606-014-3169-2
23. Kalkman S, GJM van Thiel, Zuidgeest M, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 4. Informed consent. *Journal of clinical epidemiology.* 2017;89:181-187. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.03.019
24. Faden R, Kass N, Whicher D, et al. Ethics and informed consent for comparative effectiveness research with prospective electronic clinical data. *Med Care.* 2013;51(8 Suppl 3):S53-S57. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31829b1e4b
25. Truog RD, Robinson W, Randolph A, et al. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med.* 1999;340:804-807. DOI: 10.1056/NEJM199903113401013
26. Irving E et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 7. Safety, quality and monitoring. *Journal of clinical epidemiology.* 2017;91:6-12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.004
27. JAMA Deputy Editor Edward Livingston, MD, discusses Pragmatic Trials: Practical Answers to «Real-world» Questions with Harold C. Sox, MD, of PCORI [cited 2020 Jul 25]. Available from: https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/audio-player/18519479?utm_source=fbpage&utm_medium=social_jama&utm_term=3448260363&utm_campaign=article_alert&linkId=91852989
28. van Staa T-P, Dyson L, McCann G, et al. The opportunities and challenges of pragmatic point-of-care randomised trials using routinely collected electronic records: evaluations of two exemplar trials. Southampton (UK): NIHR Journals Library. *Health Technol Assess.* 2014 Jul;18(43):1-146. DOI: 10.3310/hta18430
29. Uren SC, Kirkman MB, Dalton B, et al. Reducing clinical trial monitoring resource allocation and costs through remote access to electronic medical records. *Journal of oncology practice.* 2013;9(1):e13-6. DOI: 10.1200/JOP.2012.000666
30. Coronado GD, Vollmer WM, Petrik A, et al. Strategies and Opportunities to STOP Colon Cancer in Priority Populations: design of a cluster-randomized pragmatic trial. *Contemp Clin Trials.* 2014;38(2):344-9. DOI: 10.1016/j.cct.2014.06.006
31. 2019 Annual Report: A Pragmatic Approach to Benefit an Understudied Population [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://dcricri.org/2019-annual-report-a-pragmatic-approach-to-benefit-an-understudied-population/>
32. Datta S. HEARTLINE: A 180,000 Patient-Strong, Pragmatic, Real World Randomized Trial Assesses the Prowess of Apple Technology in Afib Diagnosis and Improvement of Hard Outcomes. *Cardiology now.* 2019 March [cited 2020 Jul 25]. Available from: <https://cardiologynownews.org/heartline-a-180000-patient-strong-pragmatic-real-world-trial-assess-the-prowess-of-apple-technology-in-afib-diagnosis-and-improvement-of-hard-outcomes/>

Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени

Переверзев А. П., Остроумова О. Д., Кочетков А. И.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва

Аннотация. Печень является основным органом ответственным за биотрансформацию и элиминацию лекарственных препаратов (ЛП) из организма, а потому её функция нередко нарушается на фоне приёма ЛП. В данной статье авторы информируют специалистов практического здравоохранения об особенностях токсического лекарственно-индуцированного поражения печени с холестазом (ЛИППХ), вызванного приёмом ЛС. Чаще всего такое поражение печени протекает вследствие приёма некоторых антибактериальных препаратов, препаратов стероидной структуры, барбитуратов и ряда других ЛП. ЛИППХ не имеет патогномоничных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение «печёночных» ферментов, так и развитие острой печёночной недостаточности. Важными методами диагностики являются сбор анамнеза (особенно лекарственного), анализ биохимических показателей крови, данные лучевых методов диагностики. В случае выявления у пациента ЛИППХ необходимо, по возможности, отменить подозреваемый ЛП. Универсальные препараты, рекомендованные для медикаментозной терапии ЛИППХ отсутствуют, однако показано положительное влияние адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты. Специфических мер профилактики ЛИППХ нет, поэтому специалистам практического здравоохранения и пациентам с высоким риском развития ЛИППХ можно рекомендовать соблюдать предписания инструкции по медицинскому применению ЛП, оптимизировать фармакотерапию, бороться с полипрагмазией, регулярно мониторировать уровень печёночных ферментов и другие мероприятия.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени; лекарственные препараты; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированный холестаз; лекарственно-индуцированная болезнь печени с холестазом

Для цитирования:

Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74

Drug-induced liver damage with cholestasis

Pereverzev AP, Ostroumova OD, Kochetkov AI

FSBEI DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Russia, Moscow

Abstract. The liver is the main organ responsible for the biotransformation and elimination of drugs, and therefore its function is often impaired by different medications. In this article, the authors inform practical health care professionals about the possible liver damage with cholestasis caused by drugs (DILI). Most often, DILI is caused some antibacterial drugs, steroids, barbiturates and some other drugs. DILI has no pathognomonic clinical manifestations. The scientific literature describes both an asymptomatic increase of “liver” enzymes and the development of acute liver failure. Important diagnostic methods are the collection of anamnesis (especially the medicinal one), analysis of blood biochemical tests, and data from visual diagnostic methods. If the patient has DILI, it is necessary, whenever possible, to stop intake of a drug. There are no specific drugs recommended for pharmacotherapy of DILI but there is some the positive effect of ademetionine and ursodeoxycholic acid. There are no specific preventive measures for DILI. Healthcare practitioners are recommended not to use drugs off-label, optimize pharmacotherapy and fight with polypharmacy, monitor biochemical tests regularly etc.

Keywords: drug-induced liver damage; drugs; adverse drug reactions; drug-induced cholestasis; drug-induced liver disease with cholestasis

For citation:

Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):61-74. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74

Введение

Печень является основным органом ответственным за биотрансформацию и элиминацию лекарственных средств (ЛС) из организма. В силу своей барьерной функции между веществами, попадающими

из желудочно-кишечного тракта, и системным кровотоком, она регулярно подвергается воздействию ксенобиотиков и иных веществ, которые попали или образовались в кишечнике. Поэтому функция печени нередко может нарушаться под воздействием определённых факторов и особенно — на фоне при-

ёма ЛС. Считается, что на лекарственное повреждение печени (ЛПП) приходится до 7 % всех сообщений о нежелательных реакциях ЛС, которые могут вызывать как прямое повреждение гепатоцитов, так и нарушать функцию и структуру желчных протоков или сосудов печени [1].

Существует несколько классификаций лекарственно-индуцированных поражений печени, протекающих с холестазом (ЛИППХ).

По МКБ-10 данный тип нарушений кодируется как [2]:

K.71 — токсическое поражение печени.

Включены:

- лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

Исключены:

- алкогольная болезнь печени (K.70);
- синдром Бадда—Киари (I82.0);

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаз с поражением гепатоцитов. «Чистый» холестаз.

Существует также патогенетическая классификация ЛПП, которая предусматривает 2 варианта повреждения органа [2]:

- прямое повреждающее действие (тип А): дозозависимый эффект — при достижении определённой дозы, препараты оказывают непосредственное повреждающее действие на печень; механизм — непосредственное повреждение клеточных структур; эффект воспроизводим и предсказуем; латентный период короткий; гистологические изменения — некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени;
- не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В): токсический эффект не зависит от дозы; токсический эффект идиосинкразический — индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента; латентный период от нескольких дней до нескольких месяцев; механизм — образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы, или индивидуальная гиперчувствительность — идиосинкразия.

Согласно третьей классификации — по типам поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛПП) различают [2, 3]:

- гепатоцеллюлярный вариант — характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в

сравнении с верхней границей нормы (ВГН) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 ;

- холестатический вариант — типично повышение активности ЩФ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении;
- смешанный вариант — свойственно повышение активности АЛТ > 2 ВГН и соотношение $2 > \text{АЛТ/ЩФ}$ и > 5 при хроническом течении.

Токсическое поражение печени с холестазом, вызванное приёмом ЛС, по своей сути является нежелательной реакцией (НР), и, следовательно, к ней применима соответствующая классификация НР, которые подразделяют на 4 типа — А, В, С и D [4, 5]:

- тип А — предсказуемые нежелательные реакции, которые обусловлены непосредственно фармакологическим действием ЛС или в результате межлекарственных взаимодействий;
- тип В — непредсказуемые не зависящие от дозы нежелательные реакции (например реакции идиосинкразии или анафилаксии);
- тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция);
- тип D — отсроченные эффекты ЛС.

По аналогии с рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [2], Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [4] в своих клинических рекомендациях подразделяет лекарственно-индуцированные поражения печени на собственно гепатотоксические (категория А) и идиосинкразические реакции (категория В). В этих рекомендациях [4, 6, 7] выделены несколько фенотипов ЛПП:

1. Холестатический вариант:

- острый внутрипечёночный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией;
- хронический внутрипечёночный холестаз без/с воспалительной инфильтрацией;
- с развитием билиарного склероза;
- с исчезновением желчных протоков;

2. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант.

В основу классификации фенотипов ЛПП положена классификация клинико-морфологических форм ЛПП, предложенная Ortega-Alonso A и соавт. [7] в 2016 г. В ней среди прочих форм авторы выделили холестатический гепатит и «чистый» холестаз. Гистологическая характеристика холестатического гепатита включает портальную и перидуктальную инфильтрацию, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание центрлобулярного холестаза, а «чистого» холестаза — холестаз в цитоплазме гепатоци-

тов и/или дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления [4, 7].

Существует также и классификация ЛИППХ, основанная на клинической и гистологической картине поражения печени, протекающего с холестазом [8]:

- острый лекарственно-индуцированный холестаз без гепатита. Данный клинко-морфологический вариант лекарственно-индуцированных поражений печени, протекающих с явлениями холестаза, достаточно редкий и протекает с минимальными повреждениями паренхимы или даже без них. Гистологическая картина складывается из явлений «чистого» канальцевого холестаза и, как правило, возникает на фоне приёма анаболических стероидов или эстрогенов;
- острый лекарственно-индуцированный холестаз с гепатитом. Характеризуется явлениями портального воспаления с различной степенью выраженности поражения гепатоцитов и некрозом;
- острый лекарственно-индуцированный холестаз с повреждением желчевыводящего тракта. Эта клинко-морфологическая форма лекарственно-индуцированного холестаза протекает с выраженными проявлениями повреждения желчевыводящего тракта и минимальным вовлечением в патологический процесс паренхиматозных клеток печени;
- хронические лекарственно-индуцированные холангиопатии. Клинические проявления данных лекарственно-индуцированных холестатических нарушений функции печени варьируют от асимптоматических, но сопровождающихся изолированным повышением щелочной фосфатазы (ЩФ) и/или γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) и гистологической картиной дуктопии (синдром «исчезающих желчных протоков»).

Наконец, в проекте МКБ-11 ЛИППХ кодируются в разделе DB95.2 как «лекарственно-индуцированная или токсическая болезнь печени с холестазом» (англ. *drug-induced or toxic liver disease with cholestasis*) [1, 9].

В данной статье мы хотели бы остановиться именно на лекарственно-индуцированном поражении печени, сопровождающимся холестазом (ЛИППХ), как относительно редкой и потенциально не распознаваемой патологии.

Цель работы — анализ и систематизация данных о ЛС, которые могут потенциально приводить к развитию ЛИППХ, о патофизиологических механизмах его развития, способах диагностики, лечения и профилактики. Вопросы поражения печени фитотерапевтическими препаратами, продуктами питания и биологически активными добавками в данном обзоре не рассматривались.

Распространённость

Точные данные о распространённости ЛИППХ в общей популяции отсутствуют. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях [10—13] было показано, что среди случаев ЛППП холестаз наблюдается у 20—40 % пациентов, смешанный вариант — у 12—20 %, а гепатоцеллюлярный — у 48—58 % пациентов [10—14]. По данным *Sgro C и соавт.* [15] распространённость ЛППП в общей популяции жителей Франции составляет 13,9 случаев на 100 000 населения в год, среди которых холестатический или смешанный вариант повреждения наблюдается в 33 % случаев [15]. В аналогичном исследовании, проведённом в Исландии [16], было показано, что распространённость ЛППП составляет 19 случаев на 100 000 населения в год, среди которых 32 % случаев — холестатический вариант повреждения, а 26 % — смешанный [16]. Как правило, пациенты с холестатическим/смешанным вариантом ЛППП были старше тех, у которых наблюдалось только гепатоцеллюлярное повреждение (60 лет против 46 лет, $p=0,004$), что согласуется с результатами других исследований [10—16].

Прогноз

В работе *Zimmerman H и соавт.* [11] было показано, что лекарственно-индуцированная желтуха ассоциирована с тяжёлым поражением печени и плохим прогнозом (смертность до 10 %) [11]. Это явление получило название закон Хая (*Hu's law*) и позднее было валидировано в серии крупных исследований [10, 12, 13], где количество случаев летальных исходов/необходимости трансплантации печени составило 9—12 % [10, 12, 13]. Первоначально предполагалось, что это правило работает только для печёчно-клеточной желтухи, а негативный прогноз считали обусловленным сопутствующей патологией [17], однако в исследованиях [10, 12, 13] было показано, что ЛИППХ ассоциируется с частотой летальных исходов на уровне 5—14 % [10, 12, 13] (для сравнения частота летальных исходов при печёчно-клеточном и смешанном типе ЛППП составляет 7—13 % [10, 12, 13] и 2 % [10, 12, 13], соответственно), то есть прогноз у пациентов с лекарственно-индуцированным холестатическим типом повреждения не лучше, чем при гепатоцеллюлярном [10, 12, 13].

Патофизиологические механизмы

Основные механизмы развития лекарственно-индуцированного холестаза включают в себя [1]:

- 1) идиосинкразию и/или развитие реакции гиперчувствительности;
- 2) избирательное взаимодействие с системами транспорта компонентов желчи на микроструктурном уровне;

- 3) селективное нарушение захвата и переноса компонентов желчи через мембрану синусоидов;
- 4) повреждение желчных протоков.

Первый механизм опосредуется формированием реактивных метаболитов и приводит либо к токсическому гепатиту, чаще на фоне передозировки определённых ЛС (например, парацетамола), либо к иммуноаллергическому гепатиту, в основе которого лежит «агрессия» собственной иммунной системы в отношении тканей печени [18, 19]. Иммуноаллергический гепатит представляет собой реакцию идиосинкразии вследствие гиперчувствительности к конкретному агенту и может сопровождаться образованием сывороточных антител (антинуклеарных при применении метилдопы, нитрофурантоина, хлорпромазина, диклофенака, сульфонамидов и нимесулида; антимиохондриальных — при использовании ипрониазида; антител к E2 субъединице пируватдегидрогеназного комплекса — при поступлении в организм галотана) [20, 21]. В последнем случае галотан непосредственно вызывает повреждение печени посредством формирования комплекса с антигенными детерминантами мембраны гепатоцитов. Такой комплекс связывается антигенпрезентирующими элементами (например, купферовскими клетками печени), в результате чего происходит индукция иммунного ответа, реализуемого CD4+ лимфоцитами. Одним из обязательных условий развития такого каскада является представление на поверхности клетки комплекса — алкилированный пептид (результат взаимодействия ЛС и белков печени) + молекула класса II главного комплекса гистосовместимости [1]. Данный сигнальный путь обеспечивает развитие В-клеточного ответа. Существует и альтернативный вариант развития событий: ЛС может метаболизироваться цитохромом P450 с образованием реактивных метаболитов, формирующих комплекс с самими же белками цитохрома. Такой комплекс экспонируется на мембране вместе с молекулой класса I главного комплекса гистосовместимости (эндогенное антигенное презентирование) и распознаётся CD8+ лимфоцитами, приводя к цитотоксическому иммунному ответу при повторном контакте с причинным ЛС [1].

Молекулы главного комплекса гистосовместимости имеют низкую аффинность к ЛС, равно как и к эпитопам, образованным комплексами белок+ЛС. Аналогично и Т-клетки в норме склонны демонстрировать толерантность к эпитопам белок+ЛС, что связано с их клональной анергией в этом отношении. Вероятно, этими факторами можно объяснить сравнительно низкую встречаемость иммуноаллергических реакций в целом и иммуноаллергического холестатического поражения печени, в частности [1].

Второй механизм лекарственно-индуцированного холестаза является одним из наиболее важных

и состоит во взаимодействии ЛС с транспортными системами экскреции желчи. Многие препараты, оказывающие холестатический эффект, служат субстратами транспортных белков, расположенных на базолатеральной и каналикулярной мембранах гепатоцитов, которые по своему строению в большинстве случаев принадлежат к суперсемейству аденозинтрифосфат-связывающих кассетных транспортёров [22]. Структурно-функциональные особенности последних находят отражение в индивидуальной предрасположенности пациентов к развитию лекарственно-индуцированных нарушений секреции желчи. Вариации в строении и функционировании кассетных транспортёров по аналогии с генетическим полиморфизмом цитохрома P450, ведущим к изменениям метаболизма ЛС, находятся в центре внимания фармакогеномики как стремительно развивающейся научной области [23]. К примеру, известно, что мутации в гене MDR3, кодирующим экспортирующую помпу для фосфолипидов в печени, способствует возникновению внутрипечёночного холестаза при беременности в силу повышения содержания в крови метаболитов прогестерона [24]. Сходным образом, недавно была описана мутация в структуре ещё одного транспортного белка печени — помпы, выводящей соли желчных кислот (*англ.*, bile salt export pump, BSEP), и, вероятно, её наличие служит причиной развития внутрипечёночного холестаза у подростков, принимающих определённые нестероидные противовоспалительные препараты.

Одним из вариантов умеренно выраженного холестаза, возникающим вследствие воздействия ЛС на транспортные системы компонентов желчи, является так называемая «стероидная желтуха», наиболее частыми триггерами которой служат 17- α -алкилированные стероиды и стероидные контрацептивы [1]. Стероиды, содержащие алкильную или этильную группу у 17-го атома углерода, вызывают дисфункцию печени почти у всех пациентов, получающих их в высоких дозах. Ряд стероидных контрацептивов способен приводить к холестатическим изменениям, сходным с таковыми при беременности, когда в крови повышен уровень сульфатированных производных прогестерона и собственно стероидов [25]. Предполагается, что причиной внутрипечёночного холестаза при беременности служат отдельные дефекты систем экскреции в желчь сульфатированных стероидов [26].

У людей скоростью-лимитирующим этапом в образовании желчи является транспорт солей желчных кислот через плазматические мембраны, расположенные на канальцевой поверхности гепатоцитов, реализующийся за счёт работы BSEP [27]. В ходе исследований мембранных везикул изолятов клеток, экспрессирующих в большом количестве BSEP, было показано, что такие ЛС как циклоспорин А, рифамицин SV, глибенкламид и антагонист эндотелина

бозентан вызывают *cis*-ингибирование BSEP-опосредованного транспорта таурохолатов, чем потенциально можно объяснить холестатический эффект указанных препаратов [1]. Интересно отметить, что сахароснижающий препарат из группы тиазолидиндионов — троглитазон, изъятый с рынка в марте 2000 г. в связи со своим гепатотоксическим эффектом, в экспериментальных работах полностью подавлял активность BSEP [28].

Третий механизм лекарственно-индуцированного холестаза сводится к нарушению рядом ЛС захвата в синусоидах веществ, в норме секретируемых с желчью, прежде всего билирубина и применяемого в диагностических целях бромосульфоталеина. К таким препаратам относится рифампицин и рифамицин SV [1], которые метаболизируются в печени и элиминируются с желчью. Рифампицин увеличивает содержание солей желчных кислот в сыворотке крови у 72 % пациентов после приёма первой дозы [29], что указывает на его роль в захвате данных соединений в синусоидах печени. Вероятно, холестатические эффекты рифампицина и рифамицина SV реализуются через влияние на белковые транспортёры органических анионов (*англ.*, organic anion transporting polypeptides, OATP) [1]. Так известно, что рифампицин в концентрации 10 мкмоль/л ингибирует транспорт бромосульфоталеина через OATP8 на 50 %, в то время как активность OATP-A, OATP-B и OATP-C подавляется им лишь порядка 15 %. В отличие от этого рифамицин SV в концентрации 10 мкмоль/л угнетает все типы OATP в печени человека более чем на 50 % [30].

Наконец, четвёртый механизм заключается в прямом повреждении желчных протоков. Таким эффектом обладает, в частности, α -нафтил-изотиоционат, рапсовое масло с примесью анилиновых соединений, отдельные пестициды (например, паракват), 5-флорисурин и споридесмин [1]. С данным механизмом тесно связан синдром «исчезающих желчных протоков» (*англ.*, vanishing bile duct syndrome), при длительном течении заболевания существует вероятность вторичного билиарного цирроза печени [31].

Роль лекарственно-индуцированной активации ядерных регуляторных каскадов в развитии холестатического поражения печени. Довольно давно была открыта и в настоящее время является общепризнанной роль ряда ЛС (фенитоин, карбамазепин, рифампицин) как индукторов генов цитохрома P450, тем самым они способствуют повышению экспрессии последнего, интенсификации метаболизма его субстратов и предрасполагают к повышению вероятности возникновения межлекарственных взаимодействий [1]. На сегодняшний день появляется всё больше данных, свидетельствующих о влиянии регуляторных каскадов, задействованных в регуля-

ции активности генов цитохрома P450, на экспрессию генов белковых транспортёров печени, которые принимают участие в синтезе желчи. Множество ЛС представляют собой лиганды «орфанных» ядерных рецепторов, таких как X-рецепторы прегнанов (*англ.*, pregnane X receptor, PXR) [32]. Последние интенсифицируют транскрипцию гена MDR1 транспортных белков гепатоцитов человека, что отражается на биодоступности ряда ЛС, например, дигоксина и циклоспорина А [1]. В экспериментальных работах на грызунах показано, что PXR способны активировать гены упомянутых выше белковых транспортёров органических анионов, конкретно OATP2, экспрессия которого повышалась при введении фенобарбитала, представляющего собой лиганд для PXR [33]. Более того, тауролитохолат (соль тауролитохолевой желчной кислоты) аналогичным образом может выступать в виде лиганда PXR и также усиливать экспрессию гена OATP2 [34]. OATP2 является печёночным транспортёром, захватывающим соли желчных кислот, стероидные конъюгаты и ЛС, включая дигоксин. К типовым лигандам PXR, которые индуцируют OATP2, относятся рифампин, RU486 (мифепристон), экстракт зверобоя, клотримазол, троглитазон и фенобарбитал [1].

В экспериментальных работах продемонстрировано, что введение грызунам бактериальных липополисахаридов сопровождалось снижением экспрессии гена, кодирующего белок второго типа множественной лекарственной резистентности (*англ.*, multidrug resistance protein 2, MRP2) — белок формирующий канальцевый транспортёр органических анионов в печени, а также вело к возникновению холестаза, который в реальной практике нередко сопутствует сепсису и токсическому поражению печени [35]. Как установлено, провоспалительный цитокин интерлейкин-1 β ингибирует ретиноид-опосредованную активацию промотерных участков генов MRP2 и натрий-зависимый полипептидный котранспортёр таурохолатов (*англ.*, Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) посредством снижения в ядре клетки содержания рецепторов ретиноевой кислоты (*англ.*, retinoic acid receptor, RAR) и X-рецептора ретиноидов (*англ.*, retinoid X receptor, RXR) [36]. В дополнение к этому, интерлейкин-1 β снижает уровень ядерного фактора- α гепатоцитов, который критически важен для активации транскрипции гена NTCP у грызунов и MRP2 и OATP-C — у человека [1]. В свете представленных данных, можно предполагать, что любой ксенобиотик, вызывающий гепатит, вероятно, влияет и на экспрессию генов белковых транспортёров печени, участвующих в обмене желчи, через изменение содержания важнейших транскрипционных ядерных факторов, на которое в свою очередь оказывают влияние провоспалительные цитокины.

Факторы риска

Факторами риска развития ЛИППХ являются: возраст старше 65 лет, генетическая предрасположенность (для некоторых ЛС), приём алкоголя, сопутствующие заболевания, прежде всего заболевания печени (включая стеатогепатит), ВИЧ-инфекция, повторный курс лечения препаратами, которые потенциально могут вызывать данное осложнение (например, антибиотиками), особенности химического строения молекулы ЛС, высокая липофильность ЛС, билиарная экскреция, приём потенциально гепатотоксичных препаратов в высоких дозах, печёночный метаболизм ЛС (табл. 1) [31, 37].

Возраст и пол являются важными факторами риска развития лекарственно-индуцированного поражения печени. Так, по данным *Liscena MI и соавт.* [38], возраст является независимым фактором риска развития холестатического варианта ЛПП, при этом именно холестатический вариант ЛПП наиболее часто отмечается у лиц пожилого и старческого возраста [38]. В работе *Hussaini SH и соавт.* [41] также

были получены данные о том, что возраст старше 65 лет является фактором риска развития лекарственного поражения печени.

Вопрос влияние половой принадлежности на риск развития ЛИППХ остаётся не до конца изученным, а результаты исследований противоречивы. Так, женский пол является фактором риска развития НР в общем [55, 56] и ЛПП, в частности [13, 57, 58]. Имеются также убедительные данные о повышенном риске развития холестаза у женщин на фоне применения некоторых ЛС, например, амоксициллина-клавуланата или комбинированных оральных контрацептивов [41—44]. Однако, по данным *Liscena MI и соавт.* [38], именно холестатический вариант повреждения печени более характерен для мужчин [38]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований, посвящённых изучению взаимосвязи между половой принадлежностью и риском возникновения ЛИППХ.

Влияние генетических факторов на риск развития ЛИППХ изучалось на примере некоторых антибактериальных ЛС пенициллинового ряда, комбини-

Таблица 1

Факторы риска развития ЛИППХ [1, 37—55]

Фактор риска	Комментарий
Возраст	Пожилой и старческий возраст [38—40]
Пол	Данные неоднозначны. В целом — мужской пол [38]. Для отдельных ЛС (амоксициллин+клавулановая кислота, флуклоксациллин, оральные контрацептивы) — женский пол [41—44].
Генетическая предрасположенность	1) Гаплотипы HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602,149; HLA-DQR1*06 — предрасположенность к амоксициллина-клавуланат-индуцированному ЛПП [45—46]. 2) HLA-B*5701 — предрасположенность к флуклоксациллин-индуцированному ЛПП [47—48]. 3) Полиморфизм BSEP 1331T>C — предрасположенность к ЛПП, индуцированному приёмом комбинированных оральных контрацептивов [49]. 4) Высокая частота HLA-DRB1*15 и HLADQB1*06 аллелей и низкая частота DRB1*07 и DQB1*02 аллелей — предрасположенность к ЛПП в целом [49]. 5) Другие генетические аллели, которые потенциально могут быть ассоциированы с риском развития ЛПП: HLA-DRBQ, MDR3 [1, 31].
Регулярный приём алкоголя	Повышение риска ЛПП, в том числе холестатического варианта [31]
Сопутствующая патология	1) Рифампицин — повышенный риск развития у пациентов с первичным билиарным циррозом (в том числе, когда используется как препарат для лечения зуда у данной категории пациентов) [50—51]. 2) Женщины с личным или семейным анамнезом холестатической желтухи во время беременности имеют наибольший риск развития желтухи при приёме оральных контрацептивов [1]. 3) ВИЧ-инфекция [31].
Фармакологические особенности ЛС	1) Особенности химического строения: темафлорксацин, тровафлорксацин — наличие двуфтористой боковой цепи [52]. 2) Приём ЛС в высоких дозах [38, 53]. 3) Приём ЛС, которые преимущественно (50 %) метаболизируются печенью [53]. 4) ЛС с билиарной экскрецией [53]. 5) ЛС с высокой липофильностью (например, хлорпромазин) [54]. 6) Повторный курс лечения препаратами, которые потенциально могут вызывать ЛПП (например, антибиотики).

рованных оральных контрацептивов. Так, амоксициллин-клавуланат является одним из ЛС, которые наиболее часто приводят к повреждению печени по холестатическому или смешанному варианту [10, 12, 13]. Более чем у 57 % пациентов, у которых развилось ЛПП на фоне приёма данного ЛС, был обнаружен гаплотип HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602,149 комплекса гистосовместимости HLA, при этом данный гаплотип был обнаружен только у 12 % пациентов группы контроля [46]. Связь между HLA DRB1*15 и поражением печени была также подтверждена в исследовании *O'Donoghue J и соавт.* [46]. В работе *Daly AK и соавт.* [47] было показано, что наличие HLA-B*5701 генотипа у пациента повышает риск развития поражения печени на фоне приёма флуоксациллина. Полиморфизм генов, кодирующих экспортирующую помпу жёлчных кислот (BSEP) 1331T>C определяет предрасположенность к ЛПП у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы [48]. Стоит отметить, что высокая частота HLA-DRB1*15 и HLADQB1*06 аллелей и низкая частота DRB1*07 и DQB1*02 аллелей определяют предрасположенность к ЛПП в целом [49].

Важным фактором риска является сопутствующая патология. Показано, что женщины с личным или семейным анамнезом холестатической желтухи во время беременности имеют наибольший риск развития желтухи при приёме оральных контрацептивов [1]. Пациенты с ВИЧ-инфекцией также имеют повышенный риск развития ЛПП, механизм подобной взаимосвязи неизвестен [31].

Химические и фармакокинетические особенности ЛС также могут повышать риск развития холестаза: высокая липофильность, преимущественно (50 %) печёночный метаболизм и билиарная экскреция [38, 53, 54]. Приём ЛС в высоких дозах, повторные курсы фармакотерапии препаратами, которые потенциально могут вызывать холестаз, также увеличивают вероятность развития ЛИППХ [37, 31, 53].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

ЛИППХ не имеет патогномоничных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение «печёночных» ферментов, так и развитие острой печёночной недостаточности [31]. Как правило, ЛИППХ — это острое заболевание, симптомы которого регрессируют после отмены препарата, ставшего причиной его развития [31]. Пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье, ухудшение аппетита (вплоть до анорексии), тошноту, рвоту, чувство недомогания, усталости, изменение цвета кожи («желтуха»), склер, кала и мочи, кожный зуд. При клиническом течении, протекающем с реакциями гиперчувствительности, возможно появление жара,

сыпи, эозинофилии [31]. При ЛПП, протекающим по типу первичного билиарного цирроза (ПБЦ), возможно появление ксантом, расчёсов на коже и меланодермы, которые, как правило, имеют благоприятное течение, так как редко прогрессируют и отличаются от ПБЦ острым началом симптоматики, атипичной для ПБЦ клинической и гистологической картиной, отсутствием микросомальных антител [31].

Ранним маркёром ЛИППХ в биохимическом анализе крови является повышение ЩФ и γ -ГТ [31]. Отмечается также повышение желчных кислот, билирубина, величина которого зависит от типа повреждения печени [1, 31]. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, в норме или повышены незначительно [31]. Международными биохимическими критериями токсического (в том числе лекарственного) поражения печени, по данным Совета международных организаций по вопросам медицинских наук (*англ.*, Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), являются [59]:

- ЩФ > 2 ВГН или АЛТ/ЩФ ≤ 2 (поражение печени с холестазом);
- АЛТ/ЩФ ≤ 2 -5 (смешанное печёочно-клеточное/холестатическое поражение печени);
- АЛТ > 2 ВГН или АЛТ/ЩФ ≥ 5 (печёочно-клеточное повреждение).

Гистологическая картина лекарственно-индуцированного холестаза характеризуется признаками острого (встречается наиболее часто) или хронического поражения, которое не всегда затрагивает паренхиму печени [31, 59]. Имеются определённые корреляции между гистологической, с одной стороны, и клинико-биохимической, с другой, картиной лекарственно-индуцированного холестаза [31, 59]:

А. Внутривнутрипечёночный лекарственно-индуцированный холестаз.

1. Острый патологический процесс.

1.1. Холестаз без гепатита («чистый», простой, канальцевый или неосложнённый холестаз).

Клинические проявления: гриппоподобный синдром (тошнота, анорексия, недомогание).

Гистологическая картина: расширенные канальцы, заполненные сгустками концентрированной желчи, содержащих билирубин, расположенных преимущественно в центрилобулярной зоне (III зона), воспаление и некроз не выражены, либо отсутствуют.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ <3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 1-8 ВГН.

1.2. Холестаз с гепатитом (печёочно-канальцевый гепатит и или смешанный холестатический гепатит).

Клинические проявления: гриппоподобный синдром, симптомы гиперчувствительности, боль в об-

ласти правого подреберья (может мимикрировать и протекать как острый холангит или холецистит).

Гистологическая картина: раннее наступление воспаления портальной вены с наличием или без эозинофилии, некроз гепатоцитов.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН.

1.3. Холестаз с повреждением желчевыводящих путей (холестаз желчных протоков с холангитом).

Клинические проявления: эозинофилия, почечная недостаточность, синдром Стивенса—Джонсона, длительный анамнез желтухи (>6 мес.), может прогрессировать в Синдром исчезновения желчных путей.

Гистологическая картина: протоки и каналы заполнены сгустками концентрированной желчи, содержащих билирубин, без воспалительной реакции в окружающих тканях, распространённый стеатоз, проявления печёчно-клеточного повреждения минимальны или отсутствуют.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН, повышение γ -глутамилтрансферазы.

2. Хронический патологический процесс.

2.1. Неспецифическое повреждение желчевыводящих протоков умеренной выраженности.

Клинические проявления: асимптомная.

Гистологическая картина: минимальные проявления повреждения клеток эпителия желчевыводящих протоков, наличие воспалительной инфильтрации в области портальной трактов.

Биохимические проявления: умеренное повышение ЩФ или γ -глутамилтранспептидазы.

2.2. Синдром «исчезающих желчных протоков».

Клинические проявления: гепатоспленомегалия, гиперлипидемия, мальабсорбция, ксантомы, ксантелазмы, со временем может прогрессировать в цирроз.

Гистологическая картина: Потеря ≥ 50 % междольковых и септальных желчных протоков портального тракта или их полное исчезновение, воспалительная инфильтрация в портальных трактах, фиброз, печёчно-клеточный некроз, явные проявления разрушения желчных протоков.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, отсутствие антимитохондриальных антител, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2—10 ВГН, повышение γ -глутамилтрансферазы, гиперхолестеринемия.

2.3. Подобный первичному склерозирующему холангиту.

Клинические проявления: желтуха развивается в течение 3—6 мес. от начала приёма ЛС.

Гистологическая картина: неспецифические проявления, которые напоминают первичный склерозирующий холангит, выраженное разрушение протоков, печёчно-клеточный некроз.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2-10 ВГН, гиперхолестеринемия.

Б. Внепечёночный лекарственно-индуцированный холестаз.

1. Холелитиаз.

Клинические проявления: желчная колика, обтурационный панкреатит (желчными камнями), расширение общего желчного протока

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ.

2.4. Подобный первичному склерозирующему холангиту.

Клинические проявления: желтуха развивается в течение 3—6 мес. от начала приёма ЛС.

Гистологическая картина: напоминает первичный склерозирующий холангит внепечёночных желчевыводящих протоков.

Биохимические проявления: гипербилирубинемия, повышение ЩФ >3 ВГН, повышение АСТ/АЛТ 2—10 ВГН.

Выделяют следующие степени тяжести течения ЛПП, в том числе ЛИППХ [2]:

- лёгкая (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин менее 42 мкмоль/л, МНО ниже 1,5);
- умеренная (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин выше 42 мкмоль/л и МНО выше 1,5);
- умеренно тяжёлая (повышение АЛТ, ЩФ, общего билирубина или МНО, госпитализация или её продление в связи с ЛПП);
- тяжёлая (повышение АЛТ и/или ЩФ, общий билирубин выше 42 мкмоль/л и наличие печёчной недостаточности (МНО выше 1,5, асцит или энцефалопатия) или отказ другого органа, например, почек или лёгких, вследствие ЛПП);
- фатальная или трансплантация печени.

Сравнительная характеристика различных типов ЛИППХ представлена в табл. 2.

Ключевым диагностическим способом выявления ЛИППХ является сбор анамнеза [2, 4, 56]. Так, например, в случае эритромицин- или амоксициллин-клавуланат-ассоциированного холестаза нарушение функции печени развивается в течение 2—3 нед. после начала приёма препаратов и после отмены разрешается в период от нескольких недель до нескольких месяцев [1]. Важно расспросить пациента о приёме алкоголя и других ЛС, особенно если он принимает их несколько (полипрагмазия), а также фитопрепаратов, биологически активных добавок. Нередко требуется сбор семейного анамнеза и беседа с родственниками для уточнения деталей [31].

Сбор анамнеза следует дополнить общим (обратить внимание на маркёры воспаления и маркёры реакций гиперчувствительности) и биохимическим (АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -ГТ, лактатдегидрогеназа — маркёры, характеризующие тип повреждения печени) ана-

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных типов ЛИППХ [31, 60—69]

Клинический (морфологический) тип					
Признак	Канальцевый холестаз	Паренхиматозно-канальцевый холестаз (холестатический гепатит)	Внутри-протоковый холестаз	Синдром «исчезающих желчных протоков»	Вторичный склерозирующий холангит
Клинические проявления					
Желтуха	+	++	++	++	++
Кожный зуд	+	+ (может сохраняться несколько месяцев после отмены препарата)	+	+	+
Реакции гиперчувствительности (например, жар, кожные высыпания, эозинофилия)	Не характерны	Да	Не характерны	Не характерны	Не характерны
Гистологическая картина					
Желчные пигменты	+	+	+++	+	+
Воспалительная инфильтрация в портальных трактах	0	++	+/-	+	+
Печёчно-клеточный некроз	-	+	+/-	+	+
Разрушение протоков	0	+	+/-	+++	+++
Холангит	-	+/-	+	+	+
Пурпура (мелкие кровоизлияния в коже и слизистых оболочках)	+	+	-	-	-
Признаки гиперчувствительности	Нет	Да (часто)	Нет	Нет	Нет
Биохимические проявления					
Билирубин	+++	+++	+++	+ / +++	+ / +++
ЩФ	<3 ВГН	3-10 ВГН	>3 ВГН	>3 ВГН	>3 ВГН
АСТ/АЛТ	1-8 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН	2-10 ВГН
Холестерин	+/-	++	+/-	+++	+++
Примеры ЛС					
Препараты	Анаболические стероиды Атенолол Азатиоприн Барбитураты Карбамазепин Цефтриаксон Хлорамфеникол	Хлорпромазин Эритромицин Ингибиторы АПФ Азатиоприн Бета-каротин Карбамазепин Цефалоспорины Цетиризин	Барбитураты Фенитоин Карбамазепин Аллопуринол Хлорпромазин Хлорпропамид	Хлорпромазин Амитриптилин Амоксициллин/ клавуланат Ампициллин Азатиоприн Барбитураты Карбамазепин Циметидин Ципрофлоксацин	Раствор йода Формальдегид Этиловый спирт, Нитрат серебра

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ВГН — верхняя граница нормы; ЩФ — щелочная фосфатаза.

лизидами крови и мочи (билирубин в моче — как маркёр тяжести повреждения печени), коагулограммой (протромбин, международное нормализованное отношение (МНО) — маркёры тяжести повреждения печени), серологическим исследованием крови (IgG, IgA, IgM — маркёры аутоиммунного поражения; антиядерные антитела (*англ.*, antinuclear antibodies, ANA); антимитохондриальные антитела (*англ.*, antimitochondrial antibodies, AMA); IgM anti-HA вируса гепатита А; HbsAg, IgM-HBc, Anti-HBc, HBV-DNA к вирусу гепатита В; Anti-HCV*, HCV-RNA к вирусу гепатита С; Anti-HDV, HDV-DNA к вирусу гепатита D, Anti-HEV, HEV-RNA к вирусу гепатита Е; IgM-EBV к вирусу Эпштейна—Барр; IgM-CMV к цитомегаловирусу — дифференциальная диагностика), а также визуализирующими диагностическими методами исследования (УЗИ, холангиоскопия, МРТ, КТ — дифференциальная диагностика, уточнение типа и степени тяжести повреждения печени), при необходимости с генотипированием (выявление факторов риска), биопсией печени [31].

Однако возникновение проявлений холестаза не всегда ассоциировано с применением ЛС. Поэтому возникает необходимость определения степени достоверности причинно-следственной связи между приёмом ЛС и ЛИППХ, для чего рекомендуется использовать шкалу «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (*англ.*, Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), можно также использовать шкалу Наранжо [2, 4, 56]. При проведении оценки причинно-следственной связи обязательно следует исключить наличие у пациента других заболеваний печени (вирусные и аутоиммунные гепатиты, сепсис, первичный билиарный цирроз и др.) [2].

Следует помнить, что ЛПП и ЛИППХ, в частности, являются «диагнозами исключения», в случае наличия холестатического поражения печени необходимо проводить дифференциальный диагноз ЛИППХ с стриктурами желчных протоков, атрезией желчевыводящих путей, острым/хроническим холангитом, острым/хроническим холециститом, холестатическими аутоиммунными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, перекрёстные аутоиммунные синдромы с холестатическим компонентом — аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом или аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным склерозирующим холангитом), вторичным склерозирующим холангитом (например, на фоне холангиолитиаза; ишемическая холангиопатия, инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т. д.), различными бактериальными инфекциями, отторжением аллотрансплантата, врождёнными заболеваниями/аномалиями (недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина, муковисцидоз, прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, синдром

Алажиля, пороки развития желчных протоков, билиарная гамартома, синдром Кароли, доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз, эритропоэтическая протопорфирия), внутрипечёночным холестазом беременных [4, 66].

Ведение пациентов с ЛИППХ

В случае выявления у пациента ЛИППХ необходимо, по возможности, отменить подозреваемый препарат. Критериями, наличие которых диктует необходимость обязательной отмены препарата при подозрении на ЛИППХ, считают [4, 31]:

- уровень билирубина >3 ВГН;
- международное нормализованное отношение (МНО) $>1,5$.

Кроме того, показаниями к отмене препарата при любой форме поражения печени являются:

- АЛТ или АСТ >8 ВГН;
- АЛТ или АСТ >5 ВГН на протяжении более 2 недель;
- АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН или МНО $>1,5$;
- АЛТ или АСТ >3 ВГН, сопровождающиеся слабостью, тошнотой, рвотой, болями или болезненностью при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадкой, сыпью и/или эозинофилией $>5\%$.

В случаях невозможности отмены ЛС или отсутствия у пациента явных показаний к отмене препарата, представленных в предыдущем абзаце, следует рассмотреть возможность снижения дозы подозреваемого ЛС. Необходимо также рекомендовать исключение факторов, в том числе нелекарственных, которые потенциально могут ухудшать состояние пациента (курение, приём алкоголя, наркотиков и др.) [4, 31].

Ведение больных с ЛПП лёгкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжёлым ЛПП с развитием печёочно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печёочной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом (по закону Хая) [4].

Необходимо, провести коррекцию суточного количества белка в зависимости от состояния пациента и сопутствующей патологии, ограничение потребления тугоплавких жиров (бараний, свиной и др.), жареных блюд и продуктов, богатых холестерином [67].

В настоящее время отсутствуют универсальные препараты, рекомендованные для медикаментозной терапии ЛИППХ. При выборе гепатопротективной терапии необходимо учитывать степень тяжести ЛПП и особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата-индуктора [4].

В российских рекомендациях по ЛПП [4] упоминается препарат адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe), эффективность которого в лечении ЛПП как гепатоцеллюлярного, так и холестатического типа у различных групп онкологических больных на разных режимах химиотерапии подтверждена в ряде зарубежных и российских исследований [4, 68]. Имеются данные об эффективности адеметионина в лечении холестатических форм ЛПП, обусловленных назначением метотрексата, циклоспорина и глюкокортикостероидов, у больных с тяжёлыми формами псориаза [4, 69, 70]. Рекомендуемая схема назначения адеметионина для лечения ЛПП [4]: первоначально 800 мг в сутки внутривенно в течение двух недель, а затем 800—1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение четырёх недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000—1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение четырёх недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке).

Также в российских рекомендациях по ЛПП [4] пациентам с холестатическим типом ЛПП рекомендуется назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в суточной дозе 13—15 мг/кг в сутки в 2—3 приёма, курс лечения может достигать нескольких месяцев — до разрешения явлений холестаза. Эффективность УДХК изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании [4, 71], в котором приняли участие 112 пациентов с ЛПП. Пациенты были рандомизированы в группу УДХК в суточной дозе 13—15 мг/кг ($n=54$) и группу контроля ($n=58$). В конце периода наблюдения было обнаружено, что уровень ЩФ был статистически значимо ниже в группе УДХК по сравнению с контрольной группой. Токсическое поражение печени с холестазом упоминается в инструкции к препарату УДХК. Имеются данные о хороших результатах применения комбинации УДХК с глюкокортикостероидами при лечении пациентов с ЛПП, в том числе с холестатическим вариантом [4, 72].

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для лечения ЛПП, протекающих с холестазом, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина 1,4-бутандисульфата и УДХК в дозе 10—15 мг/кг/сут [4, 73]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза (2015 г.) [74, 75] указывается, что применение УДХК, как и глюкокортикостероидов, и адеметионина, для терапии холестатического варианта ЛПП в ряде случаев может быть успешным.

Частоту развития билиарных стриктур на фоне терапии флоксуридином (противоопухолевый препарат, антиметаболит) можно уменьшить, назначив дексаметазон [65].

Пациенты с ЛИППХ должны находиться под тщательным наблюдением врача как минимум до

полного исчезновения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. Однако, поскольку пациенты с острой формой ЛИППХ имеют более высокий риск развития хронического поражения печени, необходимо также организовать и долгосрочное их наблюдение [4].

Профилактика

Специфических мер профилактики ЛИППХ нет, поэтому специалистам практического здравоохранения и пациентам с высоким риском развития ЛИППХ можно рекомендовать следующие общие мероприятия [2, 4, 56]:

- соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению ЛС;
- необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, которые могут привести к повышению риска развития ЛИППХ;
- борьба с полипрагмазией; прежде всего, следует избегать дублирования назначений, например нескольких ЛС с одинаковым механизмом действия или одинаковым действующим веществом;
- регулярный мониторинг ряда биохимических параметров (ЩФ, γ -ГТ, АСТ, АЛТ, МНО);
- консультация врача перед началом приёма любых ЛС, в том числе безрецептурных, и биологически активных добавок;
- избегать избыточного потребления алкоголя.

В онкологии для профилактики ЛПП, ассоциированного с приёмом определённых противоопухолевых препаратов (в том числе, гемцитабина, иматиниба), согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов поддерживающей терапии [74], практикуется профилактическое назначение Ремаксола (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин) 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г). Режим введения Ремаксола различается при разных типах онкологических заболеваний и подробно описан как в рекомендациях Общества специалистов поддерживающей терапии [74], так и в клинических рекомендациях по ЛПП [4].

Заключение

Таким образом, ЛИППХ является достаточно частым осложнением фармакотерапии, которое потенциально может оставаться нераспознанным специалистами практического здравоохранения. Тщательный сбор анамнеза, анализ лабораторных показателей, а также исключение иных потенциальных причин развития холестаза, могут помочь в установлении диагноза ЛИППХ. В случае подозрения на ЛИППХ у пациента необходимо, по воз-

возможности, отменить подозреваемый препарат, а, в случае невозможности отмены препарата, — рассмотреть вариант уменьшения его дозы. Чёткое следование данным инструкции по медицинскому

применению, уменьшение количества принимаемых пациентом ЛС и регулярный контроль функции печени может способствовать профилактике развития ЛИППХ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. — подготовка обзора литературы, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: acchirurg@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Остроумова Ольга Дмитриевна

ORCID: 0000-0002-0795-8225

д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Кочетков Алексей Иванович

ORCID: 0000-0001-5801-3742

к. м. н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

Pereverzev Anton P.

Corresponding author

e-mail: acchirurg@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Ostroumova Olga D.

ORCID: 0000-0002-0795-8225

Dr. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Kochetkov Aleksei I.

ORCID: 0000-0001-5801-3742

PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Gerd A. Kullak-Ublick. Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6102/> (дата обращения: 03.04.2020)
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛИПП) у взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т.174. — №2. — С.29—54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29—54. (In Russ).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
3. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Трансплантология*. — 2011. — №1. — С.13—21. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (part I). *Transplantology*. 2011;(1):13—21. (In Russ).]
4. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2019. — Т.29. — №1. — С.101—131. [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101—131. (In Russ).] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
5. Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил. [Sychev DA. (red.). Polipragmaziya v klinicheskoy praktike: problema i resheniya / uchebnoe posobie. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: COP «Professiya», 2018. (In Russ).]
6. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD. MacSween's Pathology of the Liver. 6th Edition. 2012. P.645—760.
7. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. DOI: 10.3390/ijms17050714
8. Manmeet S. Padda, M.D., Mayra Sanchez, M.D., Abbasi J. Akhtar, M.D., and James L. Boyer. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011 April; 53(4):1377—1387. DOI:10.1002/hep.24229
9. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Officialnyj sajt Vsemirnoj organizacii zdravooohraneniya (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/classifications/icd/en/> Ссылка активна на: 03.04.2020.
10. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42:481—9.
11. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
12. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512—21.
13. Chalasani N, Fontana R, Bonkovsky MD, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-1934. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011
14. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1187—95.
15. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36:451—5.
16. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the

- general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–25, 1425. e1–3; quiz e19–20
17. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):364–372. DOI: 10.1055/s-0029-1240005
 18. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(Suppl 1):77–88.
 19. Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, et al. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23:443–51.
 20. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of “autoimmune” hepatitis. *Hepatology*. 1987;7:1333–9.
 21. Bourdi M, Larrey D, Nataf J, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest*. 1990;85:1967–73.
 22. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*. 1998;339:1217–1227
 23. Stieger B, Fattinger K, Madon J, et al. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology*. 2000;118:422–430.
 24. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000;33:1012–1021.
 25. Sjøvall J, Sjøvall K. Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels. *Ann Clin Res*. 1970;2:321–37.
 26. Reyes H, Sjøvall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med*. 2000;32:94–106.
 27. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, et al. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis*. 2000;20:273–292.
 28. Funk C, Ponelle C, Scheuermann G, et al. Cholestatic potential of troglitazone as a possible factor contributing to troglitazone-induced hepatotoxicity: *in vivo* and *in vitro* interaction at the canalicular bile salt export pump (Bsep) in the rat. *Mol Pharmacol*. 2001;59:627–35.
 29. Galeazzi R, Lorenzini I, Orlandi F. Rifampicin-induced elevation of serum bile acids in man. *Dig Dis Sci*. 1980;25:108–12.
 30. Vavricka SR, van Montfort J, Ha HR, et al. Interactions of rifampicin SV and rifampicin with OATP-C, OATP8, OATP-B and OATP-A of human liver. *Hepatology*. 2002;36:164–72.
 31. Morales, Laura, Natalia Vélez, Octavio Germán Muñoz. Hepatotoxicity: a drug-induced cholestatic pattern. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2016;31(1):34–45.
 32. Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J Biol Chem*. 2001;276:14581–7.
 33. Hagenbuch N, Reichel C, Stieger B, et al. Effect of phenobarbital on the expression of bile salt and organic anion transporters of rat liver. *J Hepatol*. 2001;34:881–887.
 34. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3369–3374.
 35. Bolder U, Ton-Nu H-T, Scheingart CD, et al. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology*. 1997;112:214–225.
 36. Denson LA, Auld KL, Schiek DS, et al. Interleukin-1 β suppresses retinoid transactivation of two hepatic transporter genes involved in bile formation. *J Biol Chem*. 2000;275:8835–43.
 37. Björnsson ES. (2014) Drug-Induced Cholestasis. In: Carey E, Lindor K. (eds) Cholestatic Liver Disease. Clinical Gastroenterology. Humana Press, New York, NY. pp 13–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-1013-7_2
 38. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender. *Hepatology*. 2009;49(6):2001–9. DOI: 10.1002/hep.22895.
 39. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
 40. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1187–95. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x
 41. Hussaini SH, O'Brien CS, Despot EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):15–20. DOI: 10.1097/01.meg.0000250581.77865.68
 42. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM)). Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006;44(4):850–856.
 43. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1327–1332.
 44. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726–735. Published 2017 Sep 11. DOI: 10.1002/hep4.1088
 45. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181–6. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70404-X
 46. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000;47(5):717–20. DOI: 10.1136/gut.47.5.717
 47. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;41(7):816–9. DOI: 10.1038/ng.379
 48. Meier Y, Zordan T, Lang C, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol*. 2008;14(1):38–45. DOI: 10.5167/uzh-5274
 49. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology*. 2004;39(6):1603–12.
 50. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2077–80. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90335-v
 51. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50(3):436–9. DOI: 10.1136/gut.50.3.436
 52. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(2):400–1. DOI: 10.1086/313680
 53. Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010;51(2):615–20. DOI: 10.1002/hep.23317
 54. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388–96. DOI: 10.1002/hep.26208
 55. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(9):928–939. DOI: 10.1177/0960327113512860
 56. Raúl J Andrade, Guruprasad P Aithal, Tom H Karlsen, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;70(6):1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
 57. Rajani S, Subba RB, Bhawana S. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(6):1074–1079. DOI: 10.1345/aph.1D525
 58. Muae'd Jamal Alomar. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22(2):83–94. DOI: 10.1016/j.sjps.2013.02.003
 59. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2011;53(4):1377–1387. DOI: 10.1002/hep.24229
 60. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004 Feb;8(1):95–132, vii. DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00124-7
 61. Larrey D, Erlinger S. 9 Drug-induced cholestasis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1988; 2(2):423–452. DOI: 10.1016/0950-3528(88)90010-31988
 62. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, Santander C, Fernández Rodríguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 Jan;96(1):60–73. DOI: 10.4321/S1130-01082004000100008
 63. Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(2):311–330. doi:10.1016/s1089-3261(03)00032-1.
 64. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):778–87. DOI: 10.1002/hep.21359
 65. LiverTox® — ресурс для специалистов практического здравоохранения по вопросам лекарственного поражения печени. [LiverTox® — resurs dlya specialistov prakticheskogo zdравoohraneniya po voprosam lekarstvennogo porazheniya pecheni. (In Russ).] Доступно по: https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html. Ссылка активна на: 16.05.2020.

66. James E. Tisdale, Douglas A. Miller. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Am J Pharm Educ. 2018. 3rd edition. ISBN: 978-1-58528-530-3
67. Диетология. 5-е издание (Серия «Спутник врача»). — СПб.: Питер; 2017. — 1104 с.: ил. [Dietologiya. 5-e izdanie (Seriya «Sputnik vracha»). SPb.: Piter; 2017. (In Russ).]
68. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016;27(2):143—156. [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final results prospective, multicenter program p12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). Vestnik RONG im. N.N. Blohina RAMN. 2016;27(2):143—156. (In Russ).]
69. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. Int J Pharmac Sc Res. 2014;5(12):5163—5169. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
70. Neri S, Signorelli SS, Ierna D. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest. 2002;22(3):191—5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
71. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)63727-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf)
72. Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84(1):54—9. DOI: 10.1159/000322298
73. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. — М.: 2014. [Larionova VB, Gromova EG, Snegovoi AV. Klinicheskie rekomendacii po korrekcii gepatotoksichnosti, inducirovannoj protivopuholevoj himioterapij. Moscow: 2014. (In Russ).] Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/reco-mend/may2015/09vz-rek.pdf>. Ссылка активна на: 16.05.2020.
74. Давыдов М.И. (ред.) Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. — М.: АБВ-пресс; 2018. 224 с. [Davydov MI. (red.) Protokoly klinicheskikh rekomendacij podderzhivayushchej terapii v onkologii. Obshchestvo specialistov podderzhivayushchej terapii v onkologii (RSASC). 2 izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press; 2018. (In Russ).]
75. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза 2015 год. [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii i Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza 2015 god. (In Russ).] Доступно по: <http://www.gastroe.ru/files/guidelines-rsls-cholestasis-2016-01-03.pdf>. Ссылка активна на: 16.05.2020.

Внедрение концепции стандартных операционных процедур в практику первичного амбулаторного звена — утопия или назревшая необходимость?

Зырянов С. К.¹, Фитилев С. Б.¹, Возжаев А. В.¹, Шкребнева И. И.¹,
Тяжельников А. А.², Шиндряева Н. Н.³

¹ — ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Медицинский институт,
кафедра общей и клинической фармакологии, Россия, Москва

² — ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы»,
Россия, Москва

³ — ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва

Аннотация. В статье показана целесообразность разработки и применения стандартных операционных процедур (СОП) как инструмента системы менеджмента качества рациональной фармакотерапии на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Для обоснования такого подхода был использован фармакоэпидемиологический анализ качества ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в одном из амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы на протяжении двух последовательных периодов наблюдения. Основными переменными интереса являлись характеристики, отражающие выполнение врачами актуальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; клинические рекомендации; первичное амбулаторное звено; рациональная фармакотерапия; система менеджмента качества; стандартные операционные процедуры

Для цитирования:

Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Тяжельников А.А., Шиндряева Н.Н. Внедрение концепции стандартных операционных процедур в практику первичного амбулаторного звена — утопия или назревшая необходимость? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.75-84. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-75-84

Implementation of the concept of standard operating procedures into primary care practice: utopia or urgent need?

Zyryanov SK¹, Fitilev SB¹, Vozzhaev AV¹, Shkrebniova II¹, Tyazhelnikov AA², Shindryaeva NN³

¹ — FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Moscow

² — GBUZ «Consultative and Diagnostic Polyclinic #121 DZM», Russia, Moscow

³ — GBUZ «City Polyclinic #2 DZM», Russia, Moscow

Abstract. The article emphasizes the need to develop and apply standard operating procedures (SOP) as an instrument of quality management system of rational pharmacotherapy in primary care practice. To justify the reasonability of SOP implementation into outpatient clinical practice pharmacoepidemiologic analysis of the quality of care provided to patients with stable coronary artery disease in the primary care setting of Moscow over two consecutive periods was used. The key variables of interest were characteristics that reflected physician adherence to clinical practice guidelines.

Keywords: coronary artery disease; clinical guidelines; primary care; quality management system; rational pharmacotherapy; standard operating procedures

For citation:

Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Tyazhelnikov AA, Shindryaeva NN. Implementation of the concept of standard operating procedures into primary care practice: utopia or urgent need? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):75-84. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-75-84

Актуальность

В настоящее время становится очевидным, что эффективность фармакотерапии заболеваний в значительной степени зависит от создания системы управления качеством ведения пациентов. В этом отношении сложно переоценить значение системы

менеджмента качества (СМК) оказания медицинской помощи, основные принципы, функции и методы которой отражены в национальных стандартах [1—4]. И поскольку речь идёт о стандартах, становится понятным, что в основе совершенствования механизмов работы медицинского учреждения лежит общий принцип стандартизации (Федеральный

закон от 29.06.2015 N 162-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О стандартизации в Российской Федерации»). Внедрение СМК в деятельность различных организаций здравоохранения уже способствовало в значительной степени повышению их социальной и экономической эффективности [5, 6].

Стандартные операционные процедуры (СОП) стали неотъемлемой частью Надлежащей клинической практики клинических исследований лекарственных средств (ЛС) [7], в области фармацевтического консультирования [8, 9], однако данный подход пока не реализован в амбулаторной практике оказания медицинской помощи. Отчасти подобное состояние дел объясняется сложностью разработки СОП для фармакотерапевтических назначений с учётом большого количества симптомов различных заболеваний, а также мнением, что СОП могут ограничивать индивидуальный подход к каждому пациенту. В медицинских организациях амбулаторного профиля актуальность внедрения СОП обусловлена необходимостью обеспечения надлежащего качества оказания медицинской помощи, прежде всего в части лекарственных назначений, в условиях высокой нагрузки и интенсивности работы специалистов первичного звена. Следовательно, использование отвечающих современным требованиям медицинской науки и практики СОП может стать эффективным элементом управления качеством фармакотерапии в медицинской организации амбулаторного типа.

Цель исследования — на примере фармакоэпидемиологического анализа ведения пациентов с ишемической болезнью сердца показать целесообразность разработки и оценить результативность применения фармакотерапевтической СОП как инструмента СМК на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

Материал и методы

Исследование проводилось в амбулаторно-поликлиническом медицинском учреждении г. Москвы (750 посещений в смену) с использованием метода одномоментного поперечного среза ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований. В ходе трёх этапов исследования (2006—2011—2018 гг.) было изучено 12 000 медицинских карт пациентов с использованием одинаковых фармакоэпидемиологических подходов на базе одного и того же учреждения. При планировании настоящего исследования авторы учитывали опыт и методические принципы международного проекта Европейского общества кардиологов — EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) [10]. При этом основными задачами проводимого исследования являлась оценка на основании медицинской документации (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных

условиях) соответствия клиническим рекомендациям (КР) фармакотерапевтических назначений у больных ИБС, а также коррекция выявленных недостатков с дальнейшим изучением её эффективности.

Первый этап состоялся в 2006 г., в ходе которого для анализа случайным образом были отобраны 6000 медицинских карт пациентов, посетивших врача-кардиолога в анализируемый период времени. Далее в исследование было включено 3027 карт, согласно следующим критериям: возраст пациента старше 30 лет, подтверждённая стабильная ИБС. Не включали больных, принимавших участие в клиническом исследовании. Регистрировались демографические характеристики и медицинский анамнез, а также данные по фармакотерапии, которая была назначена пациентам врачами-кардиологами в амбулаторных условиях. Полученные результаты свидетельствовали о крайне низкой приверженности врачей амбулаторного звена КР. На основании полученных результатов была разработана комплексная программа традиционных мероприятий по коррекции выявленных недостатков, включающая в себя меры административного, научно-информационного и методического уровня.

По истечении 5-летнего периода в 2011 г. был проведён второй этап изучения медицинских карт учреждения с целью оценки динамики приверженности врачей КР в отношении фармакотерапевтических назначений у больных ИБС. Так же из случайным образом отобранных 4000 медицинских карт пациентов, посетивших врача-кардиолога, были включены 1834 карты больных ИБС. Критерии включения были такими же, как на первом этапе. Полученные результаты свидетельствовали о явной положительной, но недостаточной динамике приверженности врачей КР по фармакотерапии ИБС.

Результаты второго этапа способствовали пониманию того факта, что комплексные программы по улучшению качества фармакологического лечения пациентов в амбулаторном учреждении должны быть формализованы и основаны на классических принципах СМК: стандартизация процессов и определение ведущих индикаторов качества. В качестве основного процесса, требующего стандартизации, на основании полученных данных, был взят процесс фармакотерапевтических назначений больному ИБС, по отношению к которому была разработана, согласно актуальным КР [11, 12], соответствующая СОП. При разработке данной процедуры в качестве индикатора качества был предложен параметр, отражающий степень следования специалистов КР при назначении фармакологического лечения, — Фармакотерапевтический Индекс Соответствия Клиническим Рекомендациям (ФИСКР). В основу расчёта данного параметра были положены подходы, используемые рядом зарубежных авторов [13, 14], то есть за назначение каждой фармакологической группы класса рекомендаций I и уровня доказатель-

ности А/В начислялся 1 балл. В КР по лечению ИБС ключевое значение имеют следующие группы лекарственных препаратов (ЛП): бета-блокаторы (БАБ) и/или антагонисты кальция (АК), антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота (АСК) или клопидогрел) и/или оральные антикоагулянты (ОАК) (при сопутствующей фибрилляции предсердий), статины и/или эзетимиб, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) (при наличии инфаркта миокарда в анамнезе). Расчёт ФИСКР производился с учётом противопоказаний, которые должны были быть указаны в медицинской карте пациента. В этом случае баллы не снижались. Приверженными считались врачи, лекарственные назначения которых соответствовали ФИСКР, равному 3 баллам для пациентов без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, или ФИСКР, равному 4 баллам для пациентов с ИМ в анамнезе. Неприверженными считались врачи, если ФИСКР был менее 3 или 4 баллов, соответственно (подход «всё или ничего»).

Третий этап фармакоэпидемиологического исследования был проведён в 2018 г. по схеме, аналогичной 2006 и 2011 гг. Из 2000 случайно отобранных медицинских карт кардиологических больных, согласно таким же, как на первом и втором этапе критериям, было включено 805 карт пациентов с ИБС. На каждом из этапов исследования необходимая информация вносилась в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента. База данных формировалась с использованием программы MS Excel.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием IBM SPSS Statistics 16.0. Количественные параметры описывались следующими характеристиками: среднее, стандартное отклонение, медиана и интерквартильный размах (Q1; Q3). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность отличий между группами проверялась с использованием стандартных статистических критериев. Все используемые статистические критерии двухсторонние. Для количественных параметров с распределением, близким к нормальному, применялся *t*-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров с распределением, отличным от нормального, — *U*-критерий Манна—Уитни; для проверки нормальности распределения — критерий Колмогорова—Смирнова; для качественных параметров — критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При создании СМК любой организации необходимо дифференцировать все процессы, выявить слабые звенья (проблемные зоны) в управлении этими

процессами и разработать соответствующие СОП [15, 16]. Применительно к медицинскому учреждению амбулаторного звена в отношении качества предоставления медицинской помощи пациентам с ИБС можно выделить такие процессы, как постановка диагноза, выявление и коррекция модифицируемых факторов риска, обучение пациентов, обеспечение фармакотерапевтической помощи, контроль за эффективностью и безопасностью лечения. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), «любая система обеспечения качества оказания медицинской помощи должна иметь в своем арсенале мер, направленных на рациональное использование ЛС, научно-обоснованные механизмы внедрения в практику основных положений КР по ведению пациентов различных нозологий, а также инструменты регулярного надзора (аудита) над проводимыми в этой связи мероприятиями» [17].

Проблема недостаточной приверженности врачей КР при лечении пациентов с ИБС определилась после проведения одного из первых ФЭ исследований в РФ, посвящённых пациентам со стабильной стенокардией, в рамках международного проекта ATP Survey (Angina Treatment Pattern, 2001 г.). В исследовании участвовали 7 стран (7074 пациента), в России было включено 1653 больных. По сравнению с другими странами, в когорте пациентов из РФ было обнаружено крайне низкое назначение статинов — 11 % (в общей популяции — 47,9 %), лидерство нитратов — 87,3 %, которым по частоте применения уступали и БАБ — 67,9 %, и АК — 35,6 %. Значительное число российских больных принимали антиангинальные препараты в минимальных дозах, в ряде случаев применялись до трёх препаратов одной группы, 1,4 % пациентов вообще не получали никакой терапии, при том что у 63,3 % пациентов отмечалось более 5 приступов стенокардии в неделю [18, 19]. Российский регистр ПРОГНОЗ-ИБС также продемонстрировал низкую частоту назначения ЛП с доказанным влиянием на риск развития ССО при вторичной профилактике у больных со стабильно протекающей ИБС ($n=550$), которые были направлены на госпитализацию в период с 2004 по 2007 гг. Статины принимали только 10,3 % пациентов, АСК — 73,9 %, БАБ — 24,2 %, ИАПФ — 19,3 %. Поразительно, но факт: одновременно все четыре класса препаратов, доказавших свою эффективность во вторичной профилактике, получали лишь 14,7 % пациентов [20].

В 2006 г. в медицинском учреждении, на базе которого проводилось настоящее исследование, в рамках первого этапа была проанализирована фармакотерапия 3027 пациентов с ИБС. Фактически была проведена «самооценка» [21] состояния дел в области узкой проблемы — лечение больных с хронической ИБС в учреждении поликлинического профиля. В популяции 2006 г. доля мужчин составила 34,7 %

($n=1051$); средний возраст пациентов — $65,5 \pm 9,3$ (медиана 67, Q1 59, Q3 72) лет. Доля больных пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) — 60,8 % ($n=1839$). Более подробно демографические характеристики представлены в таблице 1. Анамнестические данные пациентов приведены в таблице 2. Фармакотерапия ИБС анализировалась по всем группам ЛП (табл. 3), рекомендуемым актуальными для того времени КР [22, 23]. Полученные результаты оценки лекарственных назначений в 2006 г. были далеки от признания их соответствующим стандартам фармакотерапии ИБС, так как 63,6 % пациентам были назначены БАБ, 38,6 % — АК, чуть более половины получали антиагреганты или ОАК, а статины рекомендовались лишь в 16,8 % случаев. Достаточно активно (30,8 %) использовались нитраты пролонгированного действия. Подобные результаты, полученные в первых двух исследованиях проекта EUROASPIRE в 2001 г., были расценены европейскими экспертами как «collective failure of medical practice» [24].

Такое положение дел согласовывалось с результатами исследования РЕЛИФ (более 500 врачей и 2500 пациентов), выявившего низкий уровень знаний среди врачей о факторах риска у больных АГ и ИБС, недостаточную частоту назначения ЛП, положительно влияющих на прогноз (в частности, статинов) при достаточно высокой осведомлённости врачей (более 80 %) о существовании КР в принципе [25—27]. По результатам другого отечественного регистра исследователи пришли к выводу, что повышение соответствия КР — «важный и реальный резерв улучшения качества диагностики и лечения больных АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями в амбулаторно-поликлинической практике» [28].

Таким образом, было выявлено «слабое звено в цепи» оказания медицинской помощи больным с ИБС — низкий уровень следования КР в части рациональной фармакотерапии данного заболевания. Представленные данные научного анализа привели к изменению ряда административных и организационных подходов, направленных на повышение качества оказания фармакотерапевтической помощи в учреждении, на базе которого проводилось настоящее исследование. Так, в частности, были разработаны памятка по фармакотерапии ИБС с указанием алгоритма назначений препаратов первой и второй линий для профилактики приступов стенокардии (антиишемического действия) и групп препаратов, улучшающих прогноз, а также листы-вкладыши для врачей, позволявшие проводить самооценку назначенной терапии.

В 2011 г. был проведён второй этап исследования, включено 1834 пациента с ИБС. Доля мужчин составила 46,1 % ($n=845$). Средний возраст пациентов — $66,0 \pm 9,7$ (медиана 66, Q1 59, Q3 73) лет. Доля больных пожилого и старческого возраста — 55,2 % ($n=1013$).

Сравнительный анализ демографических данных выявил достоверное повышение в популяции 2011 г. доли мужчин, увеличение относительного числа пациентов возрастных категорий 70—79 и 80—89 лет (см. табл. 1). В популяции 2011 г. снизилось (до 89,0 %) число больных со стабильной стенокардией, однако почти в 2 раза увеличилось число перенёсших ИМ. По сравнению с данными 2006 г. достоверно возросло число пациентов с ХСН, мерцательной аритмией (МА), сахарным диабетом (СД), дислипидемией, а также перенёсших реваскуляризацию миокарда (см. табл. 2). Оценку проводимого фармакотерапевтического воздействия на пациентов с ИБС спустя 5 лет (см. табл. 3) также осуществляли, ориентируясь на актуальные в то время КР [11, 29]. Полученные результаты вызвали сдержанный оптимизм, так как повысилась частота применения БАБ и их комбинации с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (АК-ДГП), антиагрегантов, статинов, оральных антикоагулянтов (вследствие большей распространённости мерцательной аритмии). Тем не менее, выполнение специалистами основных положений КР было по-прежнему недостаточным, вследствие чего авторы предположили, что усилия по повышению приверженности врачей КР должны принимать контролируемый характер с понятными критериями (индикаторами) оценки качества проводимой фармакотерапии, которые можно использовать в ежедневной рутинной практике.

В международном медицинском сообществе накоплен значительный опыт создания различных комплексных программ повышения качества ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, включая в обязательном порядке мероприятия по оценке их эффективности. Как правило, такие программы предполагают внедрение в клиническую практику различных инструментов (чек-листы, памятки для врачей и пациентов, «карманные» версии КР, электронные системы клинических «подсказок», приложения для смартфонов и др.), которые должны способствовать повышению степени соответствия врачебных назначений КР. Так, в 1999—2000 гг. в США стартовал проект Американского колледжа кардиологии — «The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative», целью которого было повышение качества оказания помощи пациентам с острым ИМ. Примечательно, что одним из инициаторов проекта, выступила ассоциация страховых компаний, первыми обратив внимание на недостаточный уровень качества медицинской помощи больным ИБС и ИМ. Программа GAP состояла из набора адаптированных из КР инструментов, способствующих повышению приверженности основным индикаторам качества оказания помощи пациентам целевой популяции. Примеры таких инструментов: стандартизованная форма направления на госпитализацию («standard order form»), клинический мультидисциплинарный алгоритм («clinical pathway»), информационная бро-

шюра для пациента. Основные индикаторы качества фармакотерапии при выписке и их целевые показатели на тот момент были следующими: назначение АСК — 95 %, БАБ — 87 %, ИАПФ — 78 %, а также факт назначения гиполипидемической терапии [30].

По результатам пилотного исследования (1649 пациентов с острым ИМ, 10 крупных кардиологических клиник) по оценке эффективности программы GAP наблюдалось увеличение приверженности врачей к КР. В частности, возросло назначение АСК (87 % против 81 %; $p=0,02$) и БАБ (74 % против 65 %; $p=0,04$) при поступлении пациентов в стационар, а также применение АСК (92 % против 84 %; $p=0,002$) при выписке. При сравнении с контрольной группой пациентов ($n=913$) из 11 учреждений, не принимавших участие в программе, также были выявлены положительные тенденции к более высокой приверженности. Анализ карт пациентов на предмет частоты использования врачами инструментов показал чёткую взаимосвязь между их применением и высоким уровнем приверженности КР (достижением целевых показателей качества) [31]. В дальнейшем другими исследователями была проведена оценка, насколько устойчив во времени достигнутый благодаря программе GAP высокий уровень приверженности КР. В качестве основных индикаторов также использовались фармакоэпидемиологические переменные, прежде всего частота назначения по ключевым группам ЛП, которая фиксировалась с учётом противопоказаний. Исследование продемонстрировало снижение приверженности врачей КР спустя 1 год по некоторым индикаторам. Так, при выписке пациентам реже назначались АСК (83 % против 90 %; $p=0,018$) и БАБ (84 % против 92 %; $p=0,016$). Авторы пришли к выводу, что без постоянного аудита и обратной связи невозможно добиться устойчивого повышения качества [32].

Похожая программа, также направленная на повышение качества фармакотерапии пациентов с ИБС, перенесших ИМ, — «Get With The Guidelines (GWTG)» была запущена под эгидой Американской ассоциации сердца в 2000 г. В рамках программы GTWG врачи получали специальные электронные инструменты («GTWG web based tools») и информационные материалы для повышения их приверженности КР в момент назначения фармакотерапии при выписке пациента из стационара. Необходимо было заполнить специальную электронную анкету на смартфоне или планшете, проверив тем самым соответствие лекарственных назначений и инструкций больному актуальным КР. Информация о фармакотерапии автоматически становилась доступной врачу общей практики (ВОП), который в дальнейшем наблюдал пациента, а также вносилась в базу данных с возможностью он-лайн проверки. Кроме того, была предусмотрена система стимулирующих выплат клиникам, где не менее 85 % пациентов получили рекомендации согласно гайдлайнам. Уже через

9—12 мес. после внедрения данной программы были показаны положительные результаты: возросла частота назначения АСК и статинов, улучшился контроль холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериального давления (АД) [33, 34]. К 2004 г. в программу GWTG уже было включено 223 стационара (средняя продолжительность участия — 0,98 лет), анализ работы которых показал, что комплексный индекс приверженности к КР был выше, чем в клиниках, не принимавших участие в программе (89,5 % против 83,0 %; $p<0,001$) [35].

Следует отметить, что оценка приверженности с использованием комплексного индекса предложена не только американскими коллегами. В частности, в крупном наблюдательном исследовании MANLER (Medical Management of Chronic Heart Failure in Europe and Its Related Costs), проведённом в 2001—2002 гг. в 6 странах Европы, был впервые описан так называемый «Global Adherence Index (GAI)» или «Guideline Adherence Index» — индекс приверженности КР по ведению пациентов с ХСН. Данный показатель рассчитывался для каждого пациента как процент назначений по основным фармакологическим группам: ИАПФ или АРА, диуретики, БАБ, спиронолактон, сердечные гликозиды. При этом анализировался анамнез пациента на предмет наличия показаний и противопоказаний к каждой группе. Для оценки прогностической значимости данного индекса был предложен упрощённый вариант (GAI3): учитывались только блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), БАБ и спиронолактон, имеющие доказанное положительное влияние на риск неблагоприятных исходов у больных ХСН [13].

В дальнейшем такой подход получил достаточно широкое признание научного сообщества, что доказывают результаты систематического обзора и метаанализа (14 354 пациента с ХСН), проведённого в 2018 г. ирландскими авторами. Наиболее часто в исследованиях по оценке качества фармакотерапии использовался именно количественный показатель GAI — индекс приверженности КР. Более того, высокие значения данного индекса ассоциированы с меньшим риском смерти (относительный риск 0,29; 95 % ДИ 0,06—0,51) [36]. К настоящему времени известно несколько модифицированных вариантов расчёта индекса GAI, в том числе с учётом целевых доз препаратов, рекомендованных согласно КР [37].

В настоящем исследовании в основу оценки приверженности врачей КР в отношении фармакологического лечения ИБС были также положены принципы доказательной медицины, отражающие класс рекомендаций и уровень доказательности (класс I, уровни A и B). Опираясь на данный постулат, а также описанный выше международный опыт, был предложен в качестве одного из основных индикаторов качества ФИСКР. Соответственно на втором и третьем этапах исследования степень выполнения

КР специалистами учреждения (базы исследования) оценивалась с помощью данного индекса. Определялась доля пациентов, лекарственные назначения которых были сделаны в полном соответствии с КР.

В 2018 г. в рамках третьего этапа исследования повторно была проанализирована медицинская документация пациентов учреждения, включая электронные амбулаторные карты, размещенные в Единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС), в результате чего было включено 805 пациентов с ИБС. Доля мужчин составила 51,4 % ($n=414$). Средний возраст пациентов — $68,9 \pm 9,9$ (медиана 69, Q1 62, Q3 72). Доля больных пожилого и старческого возраста — 66,8 % ($n=538$). Демографические и анамнестические данные, соответственно,

приведены в таблицах 1 и 2. С точки зрения анамнеза доля пациентов со стабильной стенокардией снизилась до 64,2 %, но увеличилось число перенесших ИМ. По сравнению с предыдущими временными периодами повысилось число больных с ХСН и МА. Доли больных АГ и СД практически не изменились. Перенесли реваскуляризацию миокарда в 2 раза больше больных по сравнению с 2011 г.

Анализ частоты фармакотерапевтических назначений (см. табл. 3) выявил положительную динамику: с незначительным увеличением назначений БАБ, выросло внимание к АК-ДГП, а частота назначения нитратов длительного действия снизилась практически в 4 раза. Относительное уменьшение рекомендаций антитромбоцитарных препаратов обусловлено боль-

Таблица 1

Сравнительная характеристика популяций пациентов с ИБС 2006, 2011 и 2018 гг. по полу и возрасту

Характеристики популяции		2006 г.		2011 г.		2018 г.	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Пол	Мужчины	1 050	34,7	845	46,1 [†]	414	51,4 [‡]
	Женщины	1 975	65,3	989	53,9 [†]	391	48,6 [‡]
	Нет данных	2	0,1	0	0,0	0	0,0
	Все	3 027	100,0	1 834	100,0	805	100,0
Возраст	Менее 40 лет	15	0,5	10	0,6	4	0,5
	От 40 до 49 лет	154	5,1	77	4,2	18	2,2 [‡]
	От 50 до 59 лет	659	21,8	393	21,4	122	15,2 [‡]
	От 60 до 69 лет	1 169	38,6	568	31,0 [†]	268	33,3
	От 70 до 79 лет	897	29,6	646	35,2 [†]	270	33,5
	От 80 до 89 лет	130	4,3	135	7,4 [†]	119	14,8 [‡]
	Более 90 лет	2	0,1	1	0,05	4	0,5
	Возраст не указан	1	0,03	4	0,2	0	0,00
	Все	3027	100,0	1834	100,0	805	100,0

Примечания: [†] — $p < 0,05$ по сравнению с 2006 г.; [‡] — $p < 0,05$ по сравнению с 2011 г.

Таблица 2

Основные и сопутствующие заболевания в популяциях пациентов с ИБС 2006, 2011 и 2018 гг.

Сопутствующая патология		2006 г.		2011 г.		2018 г.	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
		3 027	100,0	1 834	100,0	805	100,0
Ишемическая болезнь сердца	Стабильная стенокардия	29 15	96,3	1 633	89,0 [†]	517	64,2 [‡]
	Перенесённый инфаркт миокарда	752	24,8	825	45,0 [†]	414	51,4 [‡]
	Реваскуляризация миокарда в анамнезе	69	2,3	229	12,5 [†]	382	47,5 [‡]
Хроническая сердечная недостаточность		1 608	53,1	1 383	75,4 [†]	729	90,6 [‡]
Артериальная гипертензия		2 763	91,3	1 695	92,4	732	90,9
Мерцательная аритмия		306	10,1	369	20,1 [†]	249	30,9 [‡]
Сахарный диабет		385	12,7	384	20,9 [†]	161	20,0
Дислипидемия		518	17,1	580	31,6 [†]	156	19,4 [‡]
Хронические заболевания органов дыхания		204	6,7	353	19,2 [†]	92	11,4 [‡]

Примечания: [†] — $p < 0,05$ по сравнению с 2006 г.; [‡] — $p < 0,05$ по сравнению с 2011 г.

Таблица 3

Частота назначения фармакологических групп препаратов для лечения ИБС в популяциях пациентов 2006, 2011 и 2018 гг.

Фармакологическая группа		2006 г.		2011 г.		2018 г.	
		п	%	п	%	п	%
		3 027	100,0	1834	100,0	805	100,0
Антиишемические ЛП первой линии	БАБ	1 926	63,6	1 379	75,2 [†]	624	77,5
	АК-НДП	219	7,2	100	5,5 [†]	19	2,4 [‡]
	АК-ДП	951	31,4	518	28,2 [†]	332	41,2 [‡]
Антиишемические ЛП второй линии	Пролонгированные нитраты	931	30,8	447	24,4 [†]	51	6,3 [‡]
	Триметазидин	759	25,1	253	13,8 [†]	146	18,1 [‡]
	Ивабрадин	0	0,0	13	0,7 [†]	39	4,8 [‡]
	Молсидомин	16	0,5	18	1,0	21	2,6 [‡]
ЛП, влияющие на гемостаз	Антитромбоцитарные ЛП	1 719	56,8	1 533	83,6 [†]	575	71,4 [‡]
	ОАК	23	0,8	55	3,0 [†]	253	31,4 [‡]
Гиполипидемические ЛП	Статины	508	16,8	890	48,5 [†]	694	86,2 [‡]
	Другие	1	0,03	6	0,3 [†]	33	4,1 [‡]
Ингибиторы РААС	Ингибиторы АПФ	1 648	54,4	1 249	68,1 [†]	377	46,8 [‡]
	АРА	248	8,2	256	14,0 [†]	331	41,1 [‡]
	Ингибиторы АПФ / АРА	1 888	62,4	1 334	72,7 [†]	704	87,5 [‡]

Примечания: [†] – $p < 0,05$ по сравнению с 2006 г.; [‡] – $p < 0,05$ по сравнению с 2011 г.

шей частотой назначения ОАК, что объяснимо высоким процентом больных с МА. Практически 90 % пациентам были назначены статины (либо другие гиполипидемические средства). Существенно увеличилось количество назначений блокаторов РААС, при этом препараты АРА составили конкуренцию ИАПФ, хотя их антиишемическая эффективность считается не доказанной, но возможной, согласно КР [38]. Ожидаемый интерес представляла динамика фармакотерапевтической приверженности специалистов за период с 2011 по 2018 гг. С этой целью был рассчитан ФИСКР (табл. 4). Сравнение ФИСКР продемонстрировало положительную динамику роста приверженности врачей КР в области фармакологического лечения пациентов с ИБС, что подтвердило в рамках конкретного амбулаторного учреждения целесообразность разработки СОП с целью повышения степени соответствия лекарственных назначений КР. Такой подход может также способствовать предотвращению рисков недостаточного обеспечения эффективным лечением пациентов с ИБС и снижением рисков неблагоприятных клинических исходов, связанных с недостатком профилактических лекарственных воздействий. На современном этапе существует мнение, что «ответственность за подобного рода риски в первую очередь должна возлагаться на структурные и организационные недостатки системы здравоохранения, а не на отдельных работников» [5]. Конечно, это нуждается в подтверждении посредством проведения в дальнейшем соответствующих исследований.

Таблица 4

Динамика фармакотерапевтической приверженности врачей клиническим рекомендациям за период 2011–2018 гг.

Период	Приверженность по ФИСКР		Неприверженность по ФИСКР	
	п	%	п	%
2011	1 076	58,7	758	41,3
2018	667	82,9 [‡]	138	17,1 [‡]

Примечание: [‡] – $p < 0,05$ по сравнению с 2011 г.

Заключение

Впервые в практике первичного звена оказания медицинской помощи пациентам с ИБС предпринята попытка проанализировать влияние СОП на основные индикаторы качества фармакотерапии. За 7-летний период наблюдения с 2011 по 2018 гг. на основании такого индикатора, как ФИСКР, приверженность врачей амбулаторного звена актуальным КР увеличилась на 24,2 % и достигла соответствующего международной практике значения — 82,9 %. К позитивной динамике фармакотерапии за 7-летний период наблюдения следует отнести адекватную частоту назначения статинов — 86,2 % (+37,7 %), ингибиторов РААС — 87,5 % (+14,7 %) и БАБ — 77,5 % (+2,3 %). Все пациенты с ИБС стали получать антитромботическую терапию. Положительной оценки также заслуживает увеличение частоты назначений антиишемических препаратов первой линии — диги-

дропиридиновых АК до 41,2 % (+13,0 %) и снижение частоты назначений пролонгированных нитратов до 6,3 % (-18,0 %), которые являются препаратами второй линии. Таким образом, проведённое исследова-

ние на примере популяции больных ИБС показало целесообразность разработки в рамках СМК амбулаторного учреждения СОП, касающихся процессов приверженности врачей актуальным КР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; Фитилёв С.Б. — разработка концепции и плана работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Возжаев А.В. — разработка плана работы, сбор данных, статистический анализ, написание текста рукописи; Шкребнёва И.И. — сбор данных, редактирование текста рукописи; Тяжельников А.А. — участие в разработке концепции работы, анализ и интерпретация результатов; Шиндряева Н.Н. — участие в разработке концепции работы, сбор данных, интерпретация результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

Фитилёв Сергей Борисович

SPIN-код: 8287-8456

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

Возжаев Александр Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN-код: 8637-8963

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

Шкребнёва Ирина Ивановна

SPIN-код: 1105-5760

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

Тяжельников Андрей Александрович

ORCID ID: 0000-0002-2191-0623

SPIN-код: 4251-4544

к. м. н., главный врач, ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва

Шиндряева Наталья Николаевна

ORCID ID: 0000-0001-6560-2756

SPIN-код: 1516-6022

д. м. н., главный врач, ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

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

Fitilev Sergey B.

SPIN code: 8287-8456

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

Vozzhaev Alexander V.

Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN code: 8637-8963

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

Shkrebniova Irina I.

SPIN code: 1105-5760

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

Tyazhelnikov Andrey A.

ORCID ID: 0000-0002-2191-0623

SPIN code: 4251-4544

PhD in Medicine, head physician, GBUZ «Consultative and Diagnostic Polyclinic #121 DZM», Russian Federation, Moscow

Shindryaeva Natalya N.

ORCID ID: 0000-0001-6560-2756

SPIN code: 1516-6022

D. Sci in Medicine, Head physician, GBUZ «City Polyclinic #2 DZM», Russian Federation, Moscow

Литература / References

- ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. — М.: Стандартинформ, 2015. 49 с. [GOST R ISO 9000-2015. Sistemy menedzhmenta kachestva. Osnovnye polozheniya i slovar'. Moscow: Standartinform, 2015. (In Russ).]
- ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования. — М.: Стандартинформ, 2015. 24 с. [GOST R ISO 9001-2015. Sistemy menedzhmenta kachestva. Trebovaniya. Moscow: Standartinform; 2015. (In Russ).]
- ГОСТ Р 53092-2008. Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения. — М.: Стандартинформ, 2009. 78 с. [GOST R 53092-2008. Sistemy menedzhmenta kachestva. Rekomendatsii po uluchsheniyu processov v uchrezhdeniyah zdravoohraneniya. Moscow: Standartinform; 2009. (In Russ).]
- ГОСТ Р 56275-2014. Менеджмент рисков. Руководство по надлежащей практике менеджмента рисков проектов. — М.: Стандартинформ; 2015. 23 с. [GOST R 56275-2014. Menedzhment riskov. Rukovodstvo po nadlezhashchej praktike menedzhmenta riskov projektov. Moscow: Standartinform; 2015. (In Russ).]
- Антропова Г.А., Оконенко Т.И. Система менеджмента качества и риски неблагоприятных событий в фармацевтической организации // *Вестник ПГФА*. — 2018. — №22. — С.178—171. [Antropova GA, Konenko TI. Sistema menedzhmenta kachestva i riski neblagopriyatnyh sobytij v farmaceuticheskoy organizacii. *Vestnik PGFA*. 2018;(22):178—171. (In Russ).]
- Гусякова Р.П., Ягудин Р.Х., Рыбкин Л.И. Возможности использования принципов менеджмента качества и стандартных операционных процедур в многопрофильном стационаре // *Практическая медицина*. — 2017. — №8(109). — С. 59—61. [Gusyakova RP, Yagudin RKH, Rybkin LI. Possibilities of using the principles of quality management and standard operating procedures in a multidisciplinary hospital. *Practical medicine*. 2017;8(109):59—61. (In Russ).]
- ICH Harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2)
- Антропова Г.А., Яшина Н.В. Применение стандартных операционных процедур для фармацевтического консультирования // Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации: сборник науч. статей по материалам науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию Института медицинского образования Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород, 26—27 октября 2018 г. / под ред. В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова; НовГУ им. Ярослава Мудрого. — Великий Новгород: — 2018. — 247—251. [Antropova GA, Yashina NV. APPLICATION OF STANDARD OPERATING PROCEDURES FOR PHARMACEUTICAL ADVICE. Topical issues of fundamental, clinical medicine and pharmacy: Collection of scientific articles on the materials of the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 25th anniversary of the Institute of medical education of the Yaroslav Mudrovelikiy Novgorod state University, October 26-27, 2018 / Ed by VR Weber, RA Sulimanov; Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. Veliky Novgorod: 2018;247—251. (In Russ).]
- Приказ Минздрава РФ от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation from 31.08.2016 N 647n "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej apotechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya". (In Russ).]
- Kotseva K, EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(6):633—639. DOI:10.21037/cdt.2017.04.06
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. Приложение 4 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2008;7(6). [Diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii. Rossijskie rekomendacii VNOK. Prilozhenie 4 k zhurnalu «Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika». 2008;7(6). (In Russ).]
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
- Komajda M, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *European Heart Journal*. 2005;26(16):1653—1659 DOI:10.1093/eurheartj/ehi251
- Vilaubí JMP, Orozco-Beltrán D, Gonçalves AQ. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(6):1233. DOI:10.3390/ijerph15061233
- Эмануэль А.В., Иванов Г.А., Таут Д.Ф., и др. Системы менеджмента качества в сфере здравоохранения: мифы и реальность // *Вестник Росздравнадзора*. — 2017. — №1. — С. 61—65. [Emanuel AV, Ivanov GF, Taut DF. Quality management systems in health care: myths and reality. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;(1):61—65. (In Russ).]
- Гололобова Т.В., Шестопалова Т.Н., Харлампиди М.П., и др. Методические принципы формирования стандартных операционных процедур // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2018. — №9-10. — С.3—8. [Gololobova TV, Shestopalova TN, Kharlampidi MP, et al. Methodological principles to formation of standard operating procedures. *Health care Standardization Problems*. 2018;(9-10): 3—8. (In Russ).] DOI: 10.26347/1607-2502201809-10003-008
- The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. 2012. WHO.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern) // *Кардиология*. — 2003. — Т.43. — №5. — С.9—15. [Oganov RG, Lepakhin VK, Fitilev SB. Diagnosis and Therapy of Stable Angina in Russian Federation (International Study ATP — Angina Treatment Pattern). *Kardiologiya*. 2003;43(5):9—15. (In Russ).]
- Eastough JL, et al. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract*. 2005 Feb 7;22(1):43—50. DOI:10.1093/fampra/cmh711
- Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». (Часть 1) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2013. — Т.9. — №2. — С.138—142. [Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE ACCORDING TO THE DATA FROM PROGNOZ IBS REGISTER. (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):138—142. (In Russ).] DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142
- Библиотека СОПов для главврача. Образцы от лидеров отрасли. Акцион-МЦФЭР; 2019. [Biblioteka SOPov dlya glavvracha. Obrazcy ot liderov otrasli. Akcion-MCFER; 2019/ (In Russ).] Доступно по: <https://book.zdrav.ru/files/book/35.pdf> Ссылка активна на: 30.05.2020
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2004. [Diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii. Rossijskie rekomendacii VNOK. Prilozhenie k zhurnalu «Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika» 2004. (In Russ).] Доступно по: [http://www.infowaves.com/books/VNOK._Diagnostika_i_lechenie_stabil'noj_stenokardii_\(Moskva,2004\)\(ru\)\(28s\).pdf](http://www.infowaves.com/books/VNOK._Diagnostika_i_lechenie_stabil'noj_stenokardii_(Moskva,2004)(ru)(28s).pdf) Ссылка активна на: 30.05.2020
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2004. [Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii VNOK. Prilozhenie k zhurnalu «Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika» 2004. (In Russ).] Доступно по: <http://www.athero.ru/recomsvnoklipid.pdf> Ссылка активна на: 30.05.2020
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *European Heart Journal*. 1 April 2001;22(7):554—572. DOI:10.1053/ehj.2001.2610
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I // *Кардиология*. — 2007. — Т.47. — №5. — С.58—66. [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIPH — RegulararnoyeLetcheniyeIProPHylaktika (Regular TreatmentandPrevention) — The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. *Kardiologiya*. 2007;47(5):58—66. (In Russ).]

26. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И проФилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II // *Кардиология*. — 2007. — Т.47. — №11. — С.30—9. [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIPH — REGularnoye Letcheniye I ProPHylaktika (Regular Treatment and Prevention) — The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part II. *Kardiologiya*. 2007;47(11):30—9. (In Russ).]
27. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И проФилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III // *Кардиология*. — 2008. — Т.48. — №4. — С.46—53. [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIPH — Regular Treatment and Prevention — The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of a Russian Multicenter Study (Part III). *Kardiologiya*. 2008;48(4):46—53. (In Russ).]
28. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2014. — Т.3. — №6. — С.44—50. [Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44—50. (In Russ).] DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2007. [Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii VNOK. Prilozhenie k zhurnalu «Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika». 2007. (In Russ).] Доступно по: <http://www.athero.ru/athero-VNOK-2007.pdf> Ссылка активна на: 30.05.2020
30. Eagle KA, Gallogly M, Mehta RH, et al. Taking the National Guideline for Care of Acute Myocardial Infarction to the Bedside: Developing the Guideline Applied in Practice (GAP) Initiative in southeast Michigan. *The Joint Commission Journal on Quality Improvement*. 2002;28(1):5—19. DOI:10.1016/s1070-3241(02)28002-5
31. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the guidelines applied in practice (GAP) initiative. *JAMA*. 2002;287(10):1269—76. DOI: 10.1001/jama.287.10.1269
32. Adesuwa B Olomu, Manfred Stommel, Margaret M Holmes-Rovner, et al. Is quality improvement sustainable? Findings of the American college of cardiology's guidelines applied in practice. *Int J Qual Health Care*. 2014 Jun;26(3):215—22. DOI: 10.1093/intqhc/mzu030
33. Smaha LA. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J*. 2004;148(5):S46—48. DOI:10.1016/J.AHJ.2004.09.015
34. LaBresh KA, Fonarow GC, et al. Improved Treatment of Hospitalized Coronary Artery Disease Patients With the Get With The Guidelines Program. *Crit Pathw Cardiol*. 2007 Sep;6(3):98—105. DOI:10.1097/HPC.0b013e31812da7ed
35. William R Lewis, Eric D Peterson, Christopher P Cannon, et al. An Organized Approach to Improvement in Guideline Adherence for Acute Myocardial Infarction Results With the Get With The Guidelines Quality Improvement Program. *Arch Intern Med*. 2008 September 8; 168(16):1813—1819. DOI:10.1001/archinte.168.16.1813
36. Seif El Hadidi, Ebtissam Darweesh, Stephen Byrne, Margaret Bermingham. A tool for assessment of heart failure prescribing quality: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2018;27(7):685—694. DOI:10.1002/pds.4430
37. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1414—1423. DOI:10.1002/ejhf.887
38. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7—122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7—122. (In Russ).] DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

Фармакоэпидемиология потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями

Кирилочев О. О.^{1,2}, Умерова А. Р.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Астрахань

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, Астрахань

Аннотация. *Актуальность.* Вопросы безопасности фармакотерапии пациентов с психическими заболеваниями остаются актуальными ввиду особенностей клинической фармакологии применяемых лекарственных препаратов, наличия резистентных форм психических заболеваний, антипсихотической политерапии. Одним из основных аспектов безопасности лечения является прогнозирование межлекарственных взаимодействий. *Цель.* Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями. *Материалы и методы.* В исследование были включены 500 пациентов с психическими заболеваниями, разделённые на 2 группы в зависимости от возраста. Был проведён анализ лекарственных назначений на предмет выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий. *Результаты.* Всего был выявлен 1 031 случай назначения комбинаций, потенциально приводящих к взаимодействию лекарственных препаратов разной клинической значимости у 72,4 % пациентов. Зафиксированы достоверные различия между возрастными группами в разрезе структуры лекарственных назначений и клинической значимости комбинаций препаратов. *Заключение.* Прогнозирование взаимодействий лекарственных препаратов при их назначении должно способствовать повышению безопасности лечения больных с психическими заболеваниями.

Ключевые слова: межлекарственные взаимодействия; неблагоприятные лекарственные реакции; психические заболевания

Для цитирования:

Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Фармакоэпидемиология потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.85-92. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-85-92

The pharmacoepidemiology of potential drug-drug interactions in patients with psychiatric disorders

Kirilochev OO^{1,2}, Umerova AR¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Astrakhan

² — Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Russia, Astrakhan

Abstract. *Actuality.* Drug safety issues in patients with psychiatric disorders are relevant due to specifics of clinical pharmacology of the medicinal products used, possible treatment-resistance of mental illnesses and concomitant use of multiple antipsychotic drugs. One of the aspects of treatment safety is a prediction of drug-drug interactions. *The aim* of the study was to analyze potential drug-drug interactions in patients with psychiatric disorders. *Materials and methods.* The study enrolled 500 patients with psychiatric disorders in two age-related groups. Drug therapy was analyzed to reveal potential cases of drug-drug interactions. *Results.* A total of 1 031 cases of the use of drug combinations leading to drug-drug interactions of various clinical significance were revealed in 72.4 % of patients. There were significant differences between two age-related groups in respect of the specifics of medications use and clinical significance of drug combinations. *Conclusion.* Prediction of drug-drug interactions is likely to ensure improved drug safety in patients with psychiatric disorders.

Keywords: drug-drug interactions; adverse drug reactions; mental disorders

For citation:

Kirilochev OO, Umerova AR. The pharmacoepidemiology of potential drug-drug interactions in patients with psychiatric disorders. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):85-92. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-85-92

Актуальность

Эффективность и безопасность являются основными принципами современной рациональной лекарственной терапии различных заболеваний. Первый аспект довольно успешно контролируется клиницистами на основании динамики состояния пациента, тогда как контроль безопасности требует от врача определённых навыков. Одним из подходов к осуществлению рациональной психофармакотерапии является правильное комбинирование лекарственных препаратов между собой. Терапевтическая резистентность, сопутствующая патология, желание ускорить темпы выздоровления являются причинами применения нескольких препаратов, что увеличивает риск развития неблагоприятных лекарственных реакций, основным механизмом развития которых в данном случае является межлекарственное взаимодействие, представляющее собой изменение эффективности и безопасности одного лекарственного препарата при одновременном или последовательном применении с другим. По мнению исследователей, довольно часто развитие нежелательных побочных эффектов вследствие вышеуказанного механизма, может быть сопряжено с некоторой недооценкой риска со стороны клиницистов [1] и зависит от количества одновременно назначенных лекарственных средств [2, 3]. Развитие неблагоприятных лекарственных реакций вследствие применения нерациональной комбинации может приводить к лекарственно обусловленным проблемам, связанным с ухудшением клинического состояния пациента, продлению госпитализации, увеличению финансовых расходов медицинского учреждения и, по мнению некоторых авторов, сокращению жизни пациентов [4]. Однако не все нерациональные комбинации приводят к межлекарственному взаимодействию, поэтому в данной работе мы говорим о потенциальных взаимодействиях. Данный аспект подтверждается данными литературы: от 17 до 23 % комбинаций имеют подобный риск, и только 6—8 % к ним приводят [5]. Однако такие факторы, как узкий терапевтический диапазон многих психотропных препаратов [6], превалирование их печёночного метаболизма с помощью системы цитохрома P450 [7], а также антипсихотическая политерапия (использование нескольких антипсихотических препаратов) [8, 9], могут увеличить частоту развития межлекарственных взаимодействий при лечении больных в условиях психиатрического стационара.

В свете существующего риска снижения безопасности лекарственной терапии оптимальным видится своевременное выявление нерациональных комбинаций и прогнозирование развития межлекарственных взаимодействий. Зарубежные исследователи считают, что учёт потенциальных взаимодействий лекарственных средств позволяет избежать до 72 % нежелательных побочных реакций [10], и их своев-

ременное выявление — значимый фактор безопасности лечения [11].

Целью исследования явился анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями.

Материалы и методы

Прямой выборкой было отобрано 500 медицинских карт, получавших медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара. Критериями включения в исследование было наличие в листе назначения лекарственного препарата из группы психолептики или психоаналептики — коды анатомо-терапевтическо-химической классификации N05 и N06, а также наличие у больного одновременного применения 5 и более лекарственных средств, т. е. полипрагмазии. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование на предмет назначения комбинаций лекарственных препаратов, способных вступить в межлекарственное взаимодействие. Данный анализ был осуществлён благодаря инструменту по выявлению подобных взаимодействий — Drug Interaction Checker интернет-ресурса для врачей и других специалистов в области здравоохранения medscape.com, информация в котором используется зарубежными исследователями для оценки безопасности фармакотерапии [12, 13], в одном из которых программное обеспечение Medscape было названо самым полным по содержанию информации среди других подобных ресурсов [14]. Также полученная информация о потенциальном межлекарственном взаимодействии была сопоставлена с официальными инструкциями по медицинскому применению, представленными в Государственном реестре лекарственных средств. В зависимости от степени клинической значимости Drug Interaction Checker делит потенциальные взаимодействия на “Contraindicated” — опасное взаимодействие, комбинация противопоказана, “Serious” — клинически значимое взаимодействие, рекомендуется, по возможности, применение альтернативного препарата, “Monitor Closely” — взаимодействие умеренной клинической значимости, требуется внимательное мониторирование, “Minor” — клинически малозначимое взаимодействие.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики, а также непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus Pro Версия 7.0.1.0.

Результаты и обсуждение

В ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование были включены 500 пациентов, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом учреждении. Ввиду того, что риски возникновения серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций

вследствие полипрагмазии и физиологических особенностей организма у пожилых людей выше, выборка была разделена на 2 равные группы: пациенты младше 65 лет и пациенты старше 65 лет. Данная категоризация применима для большинства зарубежных инструментов по борьбе с нерациональным назначением лекарственных препаратов у старших возрастных групп. Средний возраст пациентов составил $62,23 \pm 16,11$ года, для пациентов младше 65 лет — $49,32 \pm 11,76$, старше 65 лет — $75,14 \pm 6,88$ лет. Общее соотношение полов — 178 (35,60 %) мужчин и 322 (64,40 %) женщины. Среднее количество назначенных препаратов составило $7,67 \pm 2,11$, пациенты младше 65 лет получали $7,27 \pm 1,83$ лекарственных препаратов одновременно, старше 65 лет — $8,07 \pm 2,30$. 21 % пациентов было назначено одновременно 6 лекарственных средств, 17,2 % пациентов — 8 препаратов, 16,4 % пациентов — 7 препаратов, 14,8 % пациентов — 5 препаратов, 11 % пациентов —

9 препаратов. Доли пациентов с другим количеством одновременно назначенных лекарственных средств составили менее 10 %.

Для проведения данного исследования все лекарственные препараты в листах назначений были переведены в международные непатентованные наименования, а действующие вещества в комбинированных лекарственных средствах учитывались отдельно. В соответствии с международной анатомо-терапевтическо-химической классификацией чаще всего назначались следующие представители следующих групп препаратов: психолептики (N05), психоаналептики (N06) и антибактериальные препараты системного действия (J01). Процентное соотношение для каждой из указанных групп превысило 10 %. Остальные группы лекарственных средств не превысили 4 % от всех назначенных. Нозологическая характеристика выборки представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нозологическая характеристика исследуемой группы больных

Код МКБ	Нозологическая единица	Частота встречаемости	Процент
F06	Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	155	31,00
F20	Шизофрения	152	30,40
F02	Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	68	13,60
F01	Сосудистая деменция	36	7,20
F07	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	14	2,80
F25	Шизоаффективные расстройства	11	2,20
F41	Другие тревожные расстройства	11	2,20
F00	Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	10	2,00
F71	Умеренная умственная отсталость	9	1,80
F60	Специфические расстройства личности	6	1,20
F03	Деменция, неуточнённая	3	0,60
F23	Острые и транзиторные (преходящие) психотические расстройства	3	0,60
F43	Реакция на тяжёлый стресс и нарушения адаптации	3	0,60
F45	Соматоформные расстройства	3	0,60
F21	Шизотипическое расстройство	2	0,40
F31	Биполярное аффективное расстройство	2	0,40
F33	Рекуррентное депрессивное расстройство	2	0,40
F44	Диссоциативные (конверсионные) расстройства	2	0,40
F61	Смешанные и другие расстройства личности	2	0,40
F10	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя	1	0,20
F22	Хронические бредовые расстройства	1	0,20
F32	Депрессивный эпизод	1	0,20
F34	Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)	1	0,20
F40	Фобические тревожные расстройства	1	0,20
F72	Тяжёлая умственная отсталость	1	0,20

Анализ частоты назначений комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к развитию межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями, показал, что 362 пациента имели такой риск, что составило 72,4 %. Разделение по возрастным группам выявило, что в пожилом возрасте такие комбинации встретились у 179 пациентов (71,6 %) против 183 (73,2 %) пациентов младше 65 лет. Схожие данные у двух возрастных групп, по-видимому, связаны с тем, что критерием включения в исследование была полипрагмазия, и пациенты младше 65 лет также изначально получали 5 и более лекарственных препаратов, что предопределило высокую распространённость потенциальных взаимодействий лекарственных средств у всех больных. Из 500 пациентов 138 (27,6 %) не имели риска развития межлекарственных взаимодействий.

Всего в исследуемой группе был выявлен 1 031 случай назначения комбинаций, потенциально приводящих к взаимодействию лекарственных препаратов, 503 (48,79 %) из которых были выявлены у пациентов младше 65 лет и 528 (51,21 %) — у пациентов старше 65 лет. При этом количество уникальных неповторяющихся пар лекарственных препаратов составило 250.

С практической точки зрения для прогнозирования риска развития неблагоприятных лекарственных реакций вследствие межлекарственного взаимодействия особый интерес представляет изучение частоты встречаемости нерациональных комбинаций в зависимости от степени клинической значимости. Проведённый анализ представлен в табл. 2.

Как видно из таблицы 2, комбинации, способные привести к опасным межлекарственным взаимодействиям, у пациентов младше и старше 65 лет составили 2,19 % и 1,33 %, соответственно. Полученные данные потребовали от нас уточнения структуры подобных назначений. Ведущей по частоте оказалась комбинация «кломипрамин — тиоридазин». Тщательное изучение информации по данному потенциальному взаимодействию, представленной в Государственном реестре лекарственных средств, указывает, что подобная комбинация классифицируется как «усиливающая терапевтические эффекты» и не относится к противопоказанным. Тем не менее, данные о возможных нарушениях ритма ввиду угнетения метаболизма изоферментом CYP2D6 полностью согласуются между типовой клинико-фармакологической статьёй и базой данных Medscape.com. Также сервисом были зафиксированы потенциальные межлекарственные взаимодействия по типу “Contraindicated” между индапамидом и следующими препаратами: тиоридазин, галоперидол, трифлуоперазин, амитриптилин, кломипрамин. Данная комбинация способна к удлинению интервала QT на ЭКГ и увеличению риска желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Для уточнения степени клинической значимости подобных комбинаций, нами была изучена информация в утверждённом экспертами перечне лекарственных средств и их взаимодействий, сопряжённых с развитием пируэтной тахикардии — «Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP)» [15]. Схожие с Medscape Drug Interaction Checker данные были зафиксированы для первых трёх лекарственных

Таблица 2
Фармакоэпидемиологическая характеристика потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от степени клинической значимости

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по степени клинической значимости	Пациенты младше 65 лет	Пациенты старше 65 лет	Всего
Количество “Contraindicated” взаимодействий	11 (2,19 %)	7 (1,33 %)	18 (1,75 %)
Количество “Serious” взаимодействий	85 (16,90 %)	99 (18,75 %)	184 (17,85 %)
Количество “Monitor Closely” взаимодействий	339* (67,40 %)	294 (55,68 %)	633 (61,40 %)
Количество “Minor” взаимодействий	68* (13,52 %)	128 (24,24 %)	196 (19,01 %)
Число пациентов с “Contraindicated” взаимодействиями	11 (4,40 %)	6 (2,40 %)	18 (3,60 %)
Число пациентов с “Serious” взаимодействиями	72 (28,80 %)	85 (34,00 %)	157 (31,40 %)
Число пациентов с “Monitor Closely” взаимодействиями	150 (60,00 %)	131 (52,40 %)	281 (56,20 %)
Число пациентов с “Minor” взаимодействиями	45* (18,00 %)	84 (33,60 %)	129 (25,80 %)

Примечания: * — $p < 0,05$ статистические значимые различия между исследуемыми группами.

препаратов. Амитриптилин и кломипрамин были отнесены к средствам с условным риском удлинения интервала QT. Официальные инструкции для медицинского применения, представленные в Государственном реестре лекарственных средств, предписывают следующую тактику при вышеуказанных сочетаниях индапамида: комбинация требует особого внимания, контроль калия в сыворотке крови и мониторинг показателей ЭКГ. Таким образом, среди “Contraindicated” взаимодействий не обнаружено абсолютно противопоказанных комбинаций. Но выявленные данные должны в обязательном порядке настораживать практикующих врачей о риске развития неблагоприятных лекарственных реакций, что должно быть сопряжено с организацией мониторинга состояния пациента в зависимости от типа назначенных препаратов.

Потенциальные межлекарственные взаимодействия высокой степени клинической значимости “Serious” составили 16,90 % у пациентов младше 65 лет и 18,75 % у пожилых, тогда как взаимодействия умеренной клинической значимости “Monitor Closely” составили большую часть от всей совокупности — 61,40%. Сравнение частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от клинической значимости показало преобладание комбинаций “Monitor Closely” в группе пациентов младше 65 лет и преобладание “Minor” в группе старше 65 лет, что явилось статистически достоверным. В связи с полученными результатами нами была поставлена задача определить возможные причины такого распределения. Для этого все потенциальные межлекарственные взаимодействия были разделены на 3 группы в зависимости от фармакологической принадлежности участвующих лекарственных препаратов и с учётом специфики стационара: взаимодействия между нейротропными препаратами, взаимодействия между нейротропными и соматическими препаратами, взаимодействия между соматическими препаратами. В соответствии с АТХ-классификацией, разработанной ВОЗ, к нейротропным препаратам в нашем исследовании мы отнесли все средства, воздействующие на нервную систему (код N), к соматическим — условно все остальные. Данное деление было проведено для установления роли основных лекарственных средств, применяемых для лечения психических заболеваний, в развитии межлекарственных взаимодействий, их клинической значимости и связи с возрастом пациентов. Основные результаты данного анализа представлены в табл. 3.

Преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий типов “Serious” и “Monitor Closely”, соответствующих высокой и умеренной степеням клинической значимости, между нейротропными препаратами у пациентов младше 65 лет может быть связано со следующими причинами. В условиях оказания стационарной психиатрической помощи

распространены такие явления, как терапевтическая резистентность и борьба с ней, антипсихотическая политерапия, и, возможно, с акцентированием внимания клиницистов на эффективности фармакотерапии, нежели на её безопасности, ввиду возрастной характеристики группы. Превалирование потенциальных “Serious” и “Monitor Closely” межлекарственных взаимодействий между соматическими препаратами у пациентов старше 65 лет, по всей видимости, связано с наличием сопутствующей патологии в пожилом возрасте и, как следствие, изменением фармакологической структуры лекарственных препаратов, участвующих во взаимодействиях. Зафиксированные данные в целом коррелируют с результатами, полученными нами в исследовании, в котором применялся другой инструмент по выявлению нерациональных комбинаций — Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com, информация в котором согласована с официальными инструкциями к лекарственным препаратам, утверждёнными Food and Drug Administration (FDA) [16].

Фармакоэпидемиологический анализ наиболее часто встречающихся пар лекарственных препаратов, способных вступить во взаимодействие, представляет существенную практическую значимость и может способствовать акцентированию внимания врача на наиболее клинически важных комбинациях. Частота встречаемости подобных комбинаций представлена в таблице 4, из которой исключены комбинации, встретившиеся менее, чем в 1 %.

Самое частое потенциальное межлекарственное взаимодействие «галоперидол + тригексифенидил» носит умеренную степень клинической значимости и, исходя из информации, представленной в базе данных Drug Interaction Checker и Государственном реестре лекарственных средств, может приводить к угнетающему действию на ЦНС, развитию поздней дискинезии, а также усилению антихолинергического действия на организм. Очевидно, что в большинстве случаев подобная комбинация продиктована необходимостью коррекции экстрапирамидных расстройств, развивающихся на фоне нейролептической терапии, однако практикующему врачу следует помнить о возможных побочных эффектах такой терапии, не назначать противопаркинсонические препараты с профилактической целью, что также подтверждается Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению шизофрении [17]. Этот же тип взаимодействий был зафиксирован у занимающих третью и четвертую позиции по частоте встречаемости комбинаций лекарственных средств — «клозапин + тригексифенидил» и «хлорпромазин — тригексифенидил», а также у комбинаций «трифлуоперазин + тригексифенидил», «амитриптилин — тригексифенидил», «рисперидон + тригексифенидил». Второе по частоте потенциальное межлекарственное взаимодей-

Таблица 3

Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от структуры лекарственных назначений

Структура лекарственных назначений	Пациенты младше 65 лет	Пациенты старше 65 лет	Значение критерия χ^2	Уровень значимости p
Contraindicated				
Нейротропные + Нейротропные	6	2	0,701	0,403
Нейротропные + Соматические	3	4	2,487	0,115
Соматические + Соматические	2	0	1,236	0,267
Serious				
Нейротропные + Нейротропные	60*	22	43,954	<0,001
Нейротропные + Соматические	11	5	3,667	0,056
Соматические + Соматические	14*	73	58,938	<0,001
Monitor Closely				
Нейротропные + Нейротропные	241*	88	108,279	<0,001
Нейротропные + Соматические	50	36	0,903	0,342
Соматические + Соматические	48*	172	134,800	<0,001
Minor				
Нейротропные + Нейротропные	1	2	0,004	0,950
Нейротропные + Соматические	36	56	1,279	0,259
Соматические + Соматические	31	68	1,241	0,266

Примечания: * — $p < 0,05$ статистические значимые различия между исследуемыми группами.

Таблица 4

Фармакоэпидемиологический анализ комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственному взаимодействию

Пара взаимодействующих лекарственных препаратов	Количество	Процент	Степень клинической значимости
Галоперидол + тригексифенидил	74	7,18	Monitor Closely
Ацетилсалициловая кислота + эналаприл	48	4,66	Serious
Клозапин + тригексифенидил	43	4,17	Monitor Closely
Хлорпромазин + тригексифенидил	38	3,69	Monitor Closely
Эналаприл + тиоридазин	33	3,20	Minor
Ацетилсалициловая кислота + метопролол	29	2,91	Monitor Closely
Клозапин + галоперидол	29	2,91	Monitor Closely
Хлорпромазин + галоперидол	28	2,72	Serious
Ацетилсалициловая кислота + бисопролол	21	2,04	Monitor Closely
Ацетилсалициловая кислота + лизиноприл	21	2,04	Serious
Трифлуоперазин + тригексифенидил	20	1,94	Monitor Closely
Амитриптилин + тригексифенидил	19	1,84	Monitor Closely
Ацетилсалициловая кислота + цианокобаламин	15	1,45	Minor
Рisperидон + тригексифенидил	14	1,36	Monitor Closely
Карбамазепин + вальпроовая кислота	12	1,16	Monitor Closely
Амитриптилин + галоперидол	11	1,07	Serious
Ацетилсалициловая кислота + индапамид	11	1,07	Monitor Closely

ствие «ацетилсалициловая кислота + эналаприл», а также десятое — «ацетилсалициловая кислота + лизиноприл», имеют одинаковый механизм развития и единую тактику. В результате такого взаимодействия возможно ослабление действия ингибиторов АПФ за счёт блокады синтеза простагландинов. Также можно сказать и о комбинациях «ацетилсалициловая кислота + метопролол» и «ацетилсалициловая кислота + бисопролол». Однако подчеркнём, что в меньшей степени это относится к малым дозам ацетилсалициловой кислоты, что и было зафиксировано в нашем исследовании. Однако следует помнить о возможности ацетилсалициловой кислоты увеличивать частоту декомпенсированных состояний [18]. Пятая по частоте комбинация «эналаприл + тиоридазин» имеет статус умеренной клинической значимости и связана с возможным усилением гипотензивного эффекта ингибитора АПФ на фоне приёма антипсихотического препарата и риском ортостатической гипотензии. Комбинации «клозапин + галоперидол» и «хлорпромазин + галоперидол» имеют риск развития нейролептического синдрома, чрезмерной седации, ортостатической гипотензии, удлинения интервала QT на ЭКГ и увеличения риска развития «пируэтной тахикардии». Вопросы комбинированной антипсихотической терапии до сих пор являются дискуссионными, и используемый нами сервис допускает применение подобного лечения в особых клинических случаях. Однако каждому практикующему врачу необходимо знать о возможности развития межлекарственного взаимодействия и рисках нежелательных лекарственных реакций.

Заключение

Фармакоэпидемиологическое исследование потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями выявило высокую долю пациентов, которым были назначены комбинации лекарственных средств, способные привести к таким взаимодействиям, из которых более 61 % умеренной клинической значимости. Полученные данные, по-видимому, связаны как со спецификой применяемых фармакологических групп лекарственных препаратов, так и с критериями включения в исследование. Проведённый анализ показал достоверную разницу в структуре лекарственных препаратов в зависимости от возраста: преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий между нейротропными средствами у пациентов младше 65 лет и между препаратами для лечения соматических заболеваний у пациентов старше 65 лет. Прогнозирование взаимодействий лекарственных препаратов при их назначении должно акцентировать внимание врача на возможных рисках фармакотерапии и способствовать повышению безопасности лечения больных с психическими заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Кирилочев О.О. — дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи; Умерова А.Р. — дизайн исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирилочев Олег Олегович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kirilochev@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8788-8510

SPIN-код: 3452-9269

к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Россия, Астрахань

Умерова Аделя Равильевна

ORCID: 0000-0002-3129-2443

SPIN-код: 2050-2190

д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Россия, Астрахань

Kirilochev Oleg O.

Corresponding author

e-mail: kirilochev@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8788-8510

SPIN code: 3452-9269

PhD of Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan

Umerova Adelya R.

ORCID: 0000-0002-3129-2443

SPIN code: 2050-2190

D. Sci in Medicine, Head of the Department of Clinical Pharmacology, FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan

Литература / References

1. Hahn M, Reiff J, Hiemke C, Braus D. Drug-Drug-Interactions in Psychiatry. *Psychiatr Prax*. 2013;40(03):154—158. DOI:10.1055/s-0032-1332831
2. Castilho ECD, Reis AMM, Borges TL, Siqueira LDC, Miaso AI. Potential drug-drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2018;25(1):3—13. DOI:10.1111/jpm.12431
3. Отделенов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2012. — Т.21. — №5. — С.81—85. [Otdelenov VA, Novakova AI, Karasev AV, et al. Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(5):3—13. (In Russ).]
4. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, et al. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2015;24(2):220—225. DOI:10.1016/j.jsps.2015.03.009
5. Astrand B. Avoiding Drug-Drug Interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215—220. DOI:10.1159/000218100
6. Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(4):407—422. DOI:10.1517/17425255.2016.1154043
7. de Leon J. Have we successfully implemented CYP2D6 genotyping in psychiatry? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(12):1201—1203. DOI:10.1080/17425255.2017.1406920
8. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):443—457. DOI:10.1093/schbul/sbn018
9. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, et al. Benefits and Risks of Antipsychotic Polypharmacy. *Drug Saf*. 2008;31(1):7—20. DOI:10.2165/00002018-200831010-00002
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15—19. DOI:10.1136/bmj.329.7456.15
11. Отделенов В., Сычев Д., Клейменова Е. и др. Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий на основе анализа лекарственных назначений // *Врач*. — 2013. — №11. — С.78—82. [Otdelenov V, Sychev D, Kleimenova E, et al. Automated prediction of drug interactions on the basis of an analysis of drug prescriptions. *Vrach*. 2013;(11):78—82. (In Russ).]
12. Morte-Romea E, Luque-Gómez P, Arenere-Mendoza M, et al. Performance Assessment of Software to Detect and Assist Prescribers with Antimicrobial Drug Interactions: Are all of them Created Equal? *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2020;9(1). DOI:10.3390/antibiotics9010019
13. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257—263. DOI:10.4103/2279-042X.192461
14. Anthony Berauk VL, Murugiah MK, Soh YC, et al. Mobile Health Applications for Caring of Older People: Review and Comparison. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;52(3):374—382. DOI:10.1177/2168479017725556
15. Woosley RL, Romero K, Heise CW, et al. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf*. 2017;40(6):465—474. DOI:10.1007/s40264-017-0519-0
16. Kirilochev OO, Dorfman IP, Umerova AR, Bataeva SE. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis. *Res Results Pharmacol*. 2019;5(4):1—6. DOI:10.3897/rpharmacology.5.39681
17. Российское общество психиатров. Шизофрения (F20) (проект клинических рекомендаций). 2019. [Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov. Shizofreniya (F20) (proekt klinicheskikh rekomendatsii). 2019. (In Russ).] Доступно по: https://psychiatr.ru/download/4244?view=1&name=%D0%9A%D0%A0_%D0%A8%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%84%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F+25-11.pdf. Ссылка активна на 05.06.2020.
18. 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

Значение информационного сервиса для рационального назначения ноотропов в льготном лекарственном обеспечении

Елисеева Е. В.¹, Манеева Е. С.¹, Грибова В. В.², Окунь Д. Б.²

¹ — ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, Владивосток

² — ФГБОУ науки «Институт автоматики и процессов управления»
Дальневосточного отделения Российской академии наук

Аннотация. Рациональное назначение лекарственных препаратов (ЛП) в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО), включая ноотропы, широко применяемые у пациентов, получающих фармакотерапию по «Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС), возможно только при наличии современной доказательной информации. *Цель.* Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для актуальных в ЛЛО и амбулаторной практики препаратов с ноотропным действием — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирacetam; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин и создать авторские рекомендации по применению ноотропов. *Материалы и методы.* Поиск и анализ результатов клинических исследований (КИ), систематических обзоров и метаанализов проводился в международных базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration с последующим внесением в электронный ресурс «База данных клинических исследований лекарственных средств» для препаратов с ноотропным действием. *Результаты.* Ноотропы обладают положительным действием в отношении улучшения клинического состояния пациентов при тяжелой неврологической патологии. *Заключение.* Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» для использования профессионалами здравоохранения и авторские рекомендации по применению ноотропов могут применяться для рационального назначения ЛП в ЛЛО.

Ключевые слова: льготное лекарственное обеспечение; ОНЛС; база данных клинических исследований; ноотропы
Для цитирования:

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б. Значение информационного сервиса для рационального назначения ноотропов в льготном лекарственном обеспечении // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.93-103. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-93-103

The value of information service for the rational use of nootropics in preferential drug provision

Eliseeva EV¹, Maneeva ES¹, Gribova VV², Okun DB²

¹ — Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok

² — Institute of Automation and Control Processes, Russia, Vladivostok

Abstract. The rational prescription of medicines with preferential drugs provision, including nootropics, which are widely used in patients receiving pharmacotherapy under the «Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Drugs», is possible only if modern evidence is available. *Aim.* Conduct information content of the «Database of Clinical Trials of Medicines» for relevant in preferential drugs provision: cerebrolysin there is no international non-proprietary name; piracetam; livestock cortex polypeptides; citicoline and create recommendations on the use of nootropics. *Materials and methods.* Search and analysis of the results of clinical trials, systematic Reviews and meta-analysis was carried out in the international databases PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, followed by entering into the electronic resource «Database of Clinical Trials of Medicines» for nootropics. *Results.* Nootropics have a positive effect mainly on the studied «surrogate» outcomes (improving the clinical condition of patients), without significantly affecting clinical outcomes (reducing the number of adverse outcomes and mortality) in severe neurological pathology. *Conclusion.* Service «Database of Clinical Trials of Drugs» for use by healthcare professionals and recommendations on the use of nootropics can apply for rational drugs prescription in preferential drugs provision.

Keywords: preferential drugs provision; provision of essential drugs; database of clinical trials; nootropics

For citation:

Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB. The value of information service for the rational use of nootropics in preferential drug provision. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):93-103. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-93-103

Актуальность

В России на протяжении 15 лет действует «Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС), ранее имевшая название дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО), способствующая социальной поддержке пациентов из числа льготополучателей в части организации бесплатной медикаментозной помощи при тяжёлых хронических заболеваниях. Созданные нормативно-правовые основы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) регламентируют порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов (ЛП) данным пациентам. Лекарственные перечни, содержащие около 400 наименований, практически ежегодно утверждаются соответствующими приложениями распоряжений Правительства РФ [1–3].

Важным компонентом реализации Программы ОНЛС является рациональное назначение ЛП, которое должно проводиться с учётом результатов доказательных клинических исследований (КИ), метаанализа и систематических обзоров. Одной из проблем, возникающей у профессионалов здравоохранения — лечащих врачей, организаторов здравоохранения, специалистов в области лекарственных закупок, является недостаток качественной информации о препаратах, применяемых в ЛЛО, что неблагоприятно сказывается на результатах лечения и степени доверия пациентов к медицинской помощи [4–6].

Ноотропы применяются в комплексной фармакотерапии при широком спектре неврологических заболеваний — состояниях после нарушения мозгового кровообращения и травматических поражениях головного мозга; снижении когнитивных (память, мышление) и поведенческих функций при хронической цереброваскулярной болезни, болезни Альцгеймера и деменциях различного генеза; нарушениях умственного развития в детском возрасте; депрессиях эндогенного происхождения.

Наиболее актуальными, часто назначаемыми ЛП с ноотропным действием из перечня для Программы ОНЛС, являются церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота, а также цитиколин — препарат из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), не входящий в список для ОНЛС [3, 7–14].

Алгоритмы назначения ноотропов, в том числе в ЛЛО, отсутствуют. Распространённой является практика повсеместного применения данных препаратов при возникновении жалоб, сходных с хронической ишемией головного мозга, астенических состояниях, без проведения дополнительных обследований, учёта показаний, противопоказаний, мониторинга эффективности и безопасности, назначение двух—трёх и более ноотропов одновременно, без оценки

их лекарственных взаимодействий и возможности развития полипрагмазии и осложнений, связанных с ней. При этом, зачастую диагностике серьёзной патологии, маскирующейся под этими состояниями — артериальной гипертензии, анемии, а также проявлениям сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических, гематологических, инфекционных, неврологических и других тяжёлых заболеваний не уделяется должного внимания. Нерациональное применение ноотропов способно вызвать серьёзные неблагоприятные реакции (НР): описаны случаи развития психозов, эпилептических приступов, ухудшение коронарного кровообращения после приёма пирацетама; повышение артериального давления на аминалон; ортостатическая гипотензия и коллапс, нарушения ритма сердца и обострение стенокардии на ницерголин; гипертермия с появлением головокружения и аритмии после внутривенного введения церебролизина; лекарственный паркинсонизм и депрессия на циннаризин; геморрагические осложнения на препараты, содержащие экстракты гинкго. Аллергические реакции встречаются практически на все ЛП из группы ноотропов [15–18].

Одним из путей решения проблемы рационального использования ноотропов является своевременное получение специалистами здравоохранения, работающими в льготном сегменте лекарственного обеспечения, достоверной, независимой, доступной информации, структурированной по принципам современной доказательной медицины. Создание и наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств», являющегося инструментом быстрого доступа к подобным ресурсам, позволяет сделать процесс назначения и закупки лекарств для граждан, имеющих право на бесплатную медикаментозную помощь, рациональным [19].

Цель

Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для актуальных в ЛЛО и амбулаторной практики препаратов с ноотропным действием — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин и создать авторские рекомендации по применению ноотропов.

Задачи

- Осуществить поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы ноотропов — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пирацетам; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин в виде КИ, результатов систематических обзоров и метаанализа.

- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Представить рекомендации по рациональному назначению вышеуказанных ЛП ноотропного действия пациентам, получающим фармакотерапию в Программе ОНЛС.

Материалы и методы

Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», разработанный сотрудниками Института автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН) на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний, на облачной платформе IACPaaS (*англ.* Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) — <https://iacpaas.dvo.ru/>, представляет собой электронный ресурс для получения информации о результатах КИ, систематических обзоров и результатов метаанализа в соответствии со структурой, представленной следующими разделами [19]:

- «Международное непатентованное наименование ЛП» (МНН) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозологии»;
- «Разделы медицины»;
- «Клиническое исследование»;
- «Данные об эффективности»;
- «Цель»;
- «Число пациентов»;
- «Ссылки на протокол исследования»;
- «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма»;
- «Схема применения»:
 - МНН лекарственного препарата;
 - категория ЛП в исследовании;
 - лекарственная форма;
 - дозировка;
 - правила приёма;
 - схема назначения;
- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения КИ»:
 - критерии соответствия;
 - критерии включения;
 - критерии исключения;
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
 - клинически значимый эффект;
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа».

Поиск информации о КИ, результатах систематических обзоров и метаанализа для информационного сервиса «База данных клинических исследований ле-

карственных средств» осуществляется в мировых и российских информационных ресурсах — биомедицинской базе данных Американской национальной медицинской библиотеки MEDLINE, являющейся англоязычной текстовой базой данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (*англ.* National Center for Biotechnological Information, NCBI) — PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); мировой библиографической базе биомедицинской литературы EMBASE издательства Elsevier (<https://www.elsevier.com/>); библиотеке международной некоммерческой организации, изучающей эффективность технологий здравоохранения «Кокрейновское сотрудничество» — Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>) [20—22].

Результаты

Информация о ЛП ноотропного действия приводится с учётом современных представлений о механизмах действия, результатов КИ, систематических обзоров и метаанализа.

Церебролизин, представляющий собой смесь из низкомолекулярных пептидов и аминокислот головного мозга свиней, согласно исследованиям, способствует росту нервной ткани и выживанию холинергических нейронов, содержит нейротрофический фактор, глиальный и цилиарный трофические факторы. Предполагается, что препарат улучшает неврологические исходы за счёт индукции нейрогенеза через ускорение пролиферации, дифференциации и миграции предшественников нейронов из субвентрикулярной области головного мозга посредством активации универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT, основной составляющей которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназы (AKT и mTOR). Данный механизм препятствует апоптозу, усиливает процесс пролиферации и метаболизм клеток. Церебролизин одобрен в 2000 г. в Австрии и Германии [23].

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) церебролизин показал эффективность относительно улучшения клинической симптоматики по шкале общего клинического впечатления (*англ.* Clinical Global Impression Scale, CGI); шкале инсульта Национального института здоровья США (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); краткой шкале психического статуса (*англ.* Mini-mental State Examination, MMSE); шкале оценки депрессии Гамильтона (*англ.* Hamilton Depression Scale, HamD) и другим шкалам в острой и восстановительной фазе ишемического инсульта, черепно-мозговой травме (ЧМТ), положительное влияние на когнитивные функции и повседневную активность при деменции и болезни Альцгеймера [8, 23—25].

В систематическом обзоре «Церебролизин при остром ишемическом инсульте» (англ. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke), проведённом научно-образовательным центром доказательной медицины «Кокрейн Россия», оценивалась польза и риск применения церебролизина, добавленного к основному лечению, у 1501 пациента с острым ишемическим инсультом (в первые 48 ч) в шести многоцентровых РКИ. Данные об исходах проанализированы у 1417 человек. Авторы пришли к выводу об отсутствии положительного влияния церебролизина на снижение смертности: в группе, получавших данный препарат, умерло 46 из 714 пациентов, плацебо — 47 из 703 (относительный риск [ОР] 0,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,61—1,35) (5 испытаний, 1417 участников, степень доказательств — умеренная) [26].

При изучении безопасности церебролизина обнаружено, что различий по частоте возникновения серьёзных неблагоприятных побочных реакций в обеих группах не выявлено. Однако отмечено достоверное увеличение нефатальных побочных эффектов: в группе церебролизина, они зарегистрированы у 20 из 667, плацебо — 8 из 668 человек (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,09—5,58, $p=0,03$; 3 испытания, 1335 участников, степень доказательств — умеренная). Общее количество побочных реакций составило 308 из 667 в группе церебролизина и 307 из 668 — плацебо (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,86—1,09, $p=0,03$) (3 испытания, 1335 участников, степень доказательств — умеренная) [26].

В обзоре «Применение церебролизина при лечении сосудистой деменции» Группой Кохрановского сотрудничества по изучению деменции и улучшению когнитивной функции проведён анализ 6 РКИ церебролизина с целью оценки его эффективности и безопасности у 597 пациентов с диагнозом сосудистой деменции. Обнаружено достоверное положительное влияние препарата на когнитивные способности, оценённые с помощью шкалы MMSE: взвешенное различие средних (англ. weighted mean difference, WMD): 1,10; 95 % ДИ 0,37—1,82; расширенной версии когнитивной подшкалы (англ. Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale, ADAS-Cog+) (WMD: — 4,01; 95 % ДИ: от —5,36 до —2,66). В группе пациентов, получавших церебролизин, доказано клиническое улучшение (ОР 2,71, 95 % ДИ 1,83—4,00). По безопасности церебролизин был сопоставим с плацебо [27].

Фармакодинамика **пирацетама** обусловлена улучшением процесса метаболизма и биоэнергетических реакций в нейронах, увеличением скорости активации синтеза белковых субстанций, что способствует нейротекции, повышению нейропластичности, уменьшению повреждения мембран нервных клеток, вызванного амилоидом. Кроме того, пирацетам обладает антиагрегационными свойствами, способствует снижению спазмов сосудов без эффектов вазодилатации и влияния на артериальное давление [28].

В систематическом обзоре, проведённом Ricci S, Celani MG, Cantisani TA из Госпиталя Читта-ди-Кастелло (Италия) «Пирацетам при остром ишемическом инсульте» (англ. Piracetam for acute ischaemic stroke) с участием 1002 пациентов в возрасте от 40 до 85 лет убедительных доказательств эффективности пирацетама в лечении острого инсульта не получено. Авторами высказано предположение, что пирацетам ассоциировался со статистически незначимым увеличением ранней смертности в течение одного месяца, что может быть вызвано существенными различиями в степени тяжести инсульта в исследованиях [29].

Метаанализ 19 слепых плацебо-контролируемых исследований «Клиническая эффективность пирацетама при когнитивных нарушениях: метаанализ» (англ. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis) результатов применения пирацетама у пожилых пациентов, страдающих деменцией или когнитивными расстройствами, выполненный по методологии Кокрейновского сотрудничества международной исследовательской группой во главе с Waegemans T из Сектора научных исследований и развития фармацевтической компании UCB SA, Бельгия (англ. Research and Development, UCB SA (Pharma Sector), Belgium) показал убедительную эффективность действия пирацетама, назначаемого в дозе 2,4—4,8 г 2—3 раза в сутки, в отношении коррекции нарушений когнитивной сферы и улучшения параметров шкалы CGI [30].

Систематический обзор исследователей Flicker L, Grimley Evans G из Университета Западной Австралии (англ. University of Western Australia) «Пирацетам при слабоумии и когнитивных нарушениях» (англ. Piracetam for dementia or cognitive impairment), состоявший из 24 РКИ с общим числом пациентов — 11 959 человек, проведён с целью определения клинической эффективности пирацетама по шкале CGI с применением модели фиксированных эффектов в отношении признаков деменции, классифицированной по основным подтипам: сосудистая деменция; болезнь Альцгеймера; смешанная сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера; неклассифицированная деменция; когнитивные нарушения, не соответствующие диагностическим критериям деменции. Обнаружено статистически достоверное улучшение показателей шкалы CGI в группе пирацетама. Несмотря на положительные результаты в доступных данных, не было обнаружено существенных различий между группами лечения и плацебо для функций познания (непосредственная память, визуально-пространственное исследование, мини-анализ психического статуса, задержка памяти или речи), зависимости от посторонней помощи и депрессии [31].

Цитиколин, производное холина и цитидина, обладает свойствами ноотропа и психостимулятора. Считается, что механизм его действия заключается в осуществлении роли посредника в биосинтезе фос-

фатидилхолина, важнейшего компонента мембраны нервной клетки, которая разрушается воздействием жирных кислот и свободных радикалов во время ишемии головного мозга, а также стимуляции производства глутатиона, способствующего удалению свободных радикалов и снижению уровня арахидоновой кислоты, который повышается после ишемического инсульта. Цитиколин выпускается более чем в 20 странах мира, начиная с 1998 г. [32, 33].

Исследовательская группа кафедры неврологии Университетской Больницы г. Жирона, Испания (*исп.* Departamento de neurología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, Spain) под руководством профессора *Dávalos A* при поддержке фармацевтической компании Grupo Ferrer SA провела оценку эффективности перорального применения цитиколина у пациентов с острым ишемическим инсультом средней и тяжелой степени «Пероральный приём цитиколина при ишемическом инсульте: обобщённый анализ индивидуальных данных пациентов, полученных в клинических исследованиях» (*англ.* Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials), полученную путём анализа результатов всех плацебо-контролируемых двойных слепых проспективных РКИ в MEDLINE и Cochrane Library. Критериями включения являлись наличие нейровизуализации очага ишемического инсульта, количество баллов по шкале NIHSS ≥ 8 ; модифицированной шкале Рэнкина (*англ.* Modified Rankin Score) ≤ 1 , оценивающей независимость, инвалидизацию и нуждаемость пациентов во внешней помощи. Цитиколин в исследованиях применялся внутрь в четырёх режимах дозирования — 500, 1000, 2000 мг в сравнении с плацебо у пациентов в течение первых 24 ч после инсульта. Длительность лечения составила 3 месяца. Из 1652 рандомизированных пациентов в исследование включены 1372: 789 — принимали цитиколин, 583 — плацебо. Восстановление через 3 месяца произошло у 25,2 % пациентов в группе цитиколина и у 20,2 % (отношение шансов (ОШ) 1,33; 95 % ДИ 1,10—1,62, $p=0,0034$). Наибольшая эффективность достигалась в подгруппах пациентов, получающих цитиколин в дозе 2000 мг — восстановление достигло 27,9 % (ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,10—1,72, $p=0,0034$). Безопасность цитиколина была сопоставима с плацебо [32].

В 2012 г. были опубликованы данные международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования «Цитиколин при терапии острого ишемического инсульта: международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование» (*англ.* Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study», ICTUS trial), в котором 2298 пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени рандомизированы в 2 группы: 1148 — получали цитиколин (внутривенно в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 3 дней с последующим переходом на приём внутрь по

500 мг 2 раза в день, каждые 12 ч в течение 6 недель), и 1150 — плацебо. Данное исследование было прекращено после обработки результатов 2078 пациентов в связи с тем, что различия между двумя группами пациентов по параметру «восстановление утраченных функций», оценённых по шкале NIHSS ≤ 1 , модифицированной шкале Рэнкина ≤ 1 и индексу активности повседневной жизнедеятельности Бартеля (*англ.* Barthel Activities of Daily Living Index) ≥ 95 были статистически недостоверны (ОШ 1,03; 95 % ДИ 0,86—1,25; $p=0,364$). По степени безопасности и частоте возникновения побочных реакций группы лечения и контроля не различались между собой [33, 34].

Данные, свидетельствующие о низкой эффективности цитиколина в восстановлении функциональной активности и когнитивных способностей пациентов после ЧМТ легкой, средней и тяжелой степеней, представлены в международном рандомизированном проспективном исследовании «Изучение цитиколина в лечении травматических поражений головного мозга» (*англ.* «Study of Citicoline for the Treatment of Traumatic Brain Injury», COBRIT). У 607 пациентов, получавших цитиколин в дозе 1000 мг дважды в день в течение 90 дней, и у 606 — из группы плацебо, частота улучшения параметров оценки степени нарушения сознания по расширенной шкале исходов Глазго (*англ.* Glasgow Outcome Scale—Extended) были статистически недостоверны (35,4 % — в группе цитиколина, и 35,6 % — в группе плацебо). По частоте улучшений других параметров — шкала комы Глазго (*англ.* Glasgow Coma Scale, GCS), оценивающая восстановление двигательных функций, когнитивный статус, критерии нейровизуализации при проведении компьютерной томографии, пациенты, получавшие цитиколин или плацебо, также существенно не различались (частота улучшения составила от 37,3 до 86,5 % в группе цитиколина, и 42,5 до 84,0 % — в группе плацебо, ОШ 0,98; 95 %, ДИ 0,83—1,15) [35].

Препарат с МНН **полипептиды коры головного мозга скота**, представленный на фармацевтическом рынке единственным торговым наименованием — **кортексин**, не изучался в систематических обзорах и метаанализе. В эксперименте показано, что препарат восстанавливает обмен аминокислот возбуждающей и тормозной частей центральной нервной системы, а также нейромедиаторов дофамина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В 6 РКИ с уровнями доказательности III—VI, которые характеризовались небольшими выборками пациентов, недостаточной степенью доказанной эффективности, невысокими уровнями статистической обработки, представлено клиническое улучшение при ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии и ЧМТ [8].

Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата церебролизин представлена на рисунке.

▼ Церебролизин [МНН]
▼ УДК 616.899-085 [Номер протокола клинического исследования]
▼ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ [Клиническое исследование]
▼ Данные об эффективности
▼ Результат оценки эффективности согласно критериям, %
▼ Эмоциональной лабильности, улучшение настроения [Критерий эффективности]
◊ 75% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Повышение уровня повседневной активности [Критерий эффективности]
◊ 92,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Улучшение концентрации внимания [Критерий эффективности]
◊ 27,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Снижение головокружение, шума в голове, неустойчивости при ходьбе [Критерий эффективности]
◊ 82,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Депрессии [Критерий эффективности]
◊ 2,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Когнитивные нарушения * [Критерий эффективности]
◊ улучшение на 1 балл – у 25% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Незначительное ухудшение состояния [Критерий эффективности]
◊ 2,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Состояние не изменилось [Критерий эффективности]
◊ 40% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Незначительное улучшение [Критерий эффективности]
◊ 40% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
▼ Улучшение состояния [Критерий эффективности]
◊ 22,5% [значение эффективности, % (сорт: Строковое)]
[Критерий эффективности]
◊ Разработка новых методов комплексной терапии сосудистой деменции (Церебролизин+Мемантин) [Цель клинического исследования (сорт: Строковое)]
◊ 70 пациентов [Количество пациентов (сорт: Строковое)]
▼ Ссылки на протокол исследования
◊ Мамин Г.В. Комплексная терапия сосудистой деменции / Мамин Г.В., Колесниченко Т.Н., Артемьева Т.Е. // Южно-Уральский медицинский журнал. -2018. - №1. [ссылка (сорт: Строковое)]
[ссылка (сорт: Строковое)]
▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема
▼ 1 [Схема применения]
▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема
▼ 1 [Схема применения]
▼ Церебролизин [МНН лекарственного препарата]
◊ ЛП основной (тип: Строковое)
◊ раствор для инъекций [Лекарственная форма (сорт: Строковое)]
◊ 10 мл [Дозировка (сорт: Строковое)]
◊ ежедневные инъекции в течение 20 дней. [Схема назначения (сорт: Строковое)]
◊ Парентерально [Правило приема (сорт: Строковое)]
▼ Мемантин [МНН лекарственного препарата]
◊ ЛП сравнения (тип: Строковое)
◊ Таблетки, покрытые пленочной оболочкой [Лекарственная форма (сорт: Строковое)]
◊ 20 мг [Дозировка (сорт: Строковое)]
◊ Внутрь [Правило приема (сорт: Строковое)]
◊ Применяют в течение 20 дней [Схема назначения (сорт: Строковое)]
[МНН лекарственного препарата]
[Описание схемы применения]
[Схема применения]
▼ Критерии проведения КИ
▼ Критерии включения
◊ Средний возраст: 64±0,5 года. [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с когнитивными расстройствами [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с цереброваскулярной патологией [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с депрессивными эпизодами [описание (сорт: Строковое)]
◊ Пациенты с сосудистой деменцией [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]
▼ Критерии исключения
◊ индивидуальная непереносимость препарата [описание (сорт: Строковое)]
◊ тяжелая почечная недостаточность [описание (сорт: Строковое)]
◊ эпилептический статус [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]
▼ Критерии соответствия
◊ терапия цереброваскулярной патологии [описание (сорт: Строковое)]
[описание (сорт: Строковое)]

Рис. Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата церебролизин» (ДВО РАН) с примером введенных данных о КИ ЛП церебролизин.
Источник: Елисеева Е.В. и соавт., 2020 г.

Обсуждение

Ресурс «База данных клинических исследований лекарственных средств» содержит структурированные результаты КИ в виде вершин с включением основных параметров для оценки эффективности и безопасности препаратов.

Согласно большинству РКИ, результатам систематических обзоров и метаанализа, ЛП из группы ноотропов показали умеренный уровень положительного влияния на улучшение клинических симптомов при инсульте, цереброваскулярной патологии, ЧМТ, когнитивных нарушениях.

Сервис позволяет получить доступ профессионалов здравоохранения к информации для рационального назначения ноотропов в ЛЛО в каждом конкретном клиническом случае с учётом механизма действия, фармакокинетических показателей, показаний, противопоказаний, НР.

Рекомендации

К основным рекомендациям по рациональному применению ноотропов можно отнести следующие.

1. Назначение препаратов должно проводиться по зарегистрированным показаниям, с учётом противопоказаний, в дозах и при длительности фармакотерапии, определённых инструкцией по медицинскому применению.

• Церебролизин

Показания к применению:

- острые неврологические заболевания: ишемический инсульт; ЧМТ; осложнения после нейрохирургических операций (10—50 мл);
- мозговой инсульт, резидуальный период (5—50 мл);
- психоорганический синдром и депрессия (5—30 мл);
- болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сочетание деменции альцгеймеровско-сосудистого генеза (5—30 мл);
- применение в нейрорепаративной практике (0,1—0,2 мл/кг массы тела ребёнка).

Длительность курса фармакотерапии — 10—20 внутривенных инъекций ежедневно.

Рекомендации по введению: введение церебролизина в дозе 10—50 мл проводится путём внутривенных инфузий в стандартных растворах (0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор глюкозы; раствор Рингера), медленно, в течение 15—60 мин. Доза 5 мл церебролизина вводится в виде инъекций. Быстрое выполнение инъекций недопустимо и может вызывать ощущение жара, головокружение, потливость. В отдельных случаях возможно внутримышечное введение в количестве до 5 мл.

Лекарственные взаимодействия: церебролизин фармацевтически несовместим с растворами, содержащи-

ми аминокислоты, липиды, а также растворами, способными изменить рН среды в диапазоне от 5,0 до 8,0; препаратами витаминов и лекарственными средствами, назначаемыми для улучшения кровообращения.

Противопоказания к применению: индивидуальная непереносимость церебролизина; почечная недостаточность тяжёлой степени; эпилептический статус. При беременности и в период лактации применение церебролизина возможно только после тщательной оценки коэффициента «польза—риск»: назначение допустимо только по жизненным показаниям, в случаях, когда предполагаемая польза фармакотерапии для матери превышает риск развития неблагоприятных побочных реакций у плода (новорождённого) [36].

• Пирацетам

Показания к применению:

- фармакотерапия нарушений интеллектуально-мнестической сферы при отсутствии установленного диагноза: «деменция» (2,4—4,8 г в сутки, внутривенно в 2—3 приёма или внутрь в 2—4 приёма);
- кортикальная миоклония (монотерапия или в комбинации с другими ЛП) в дозе 7,2 г в сутки с последующим увеличением дозы на 4,8 г в сутки, внутривенно в 2—3 приёма или внутрь в 2—4 приёма (каждые 3—4 дня). Максимальная доза составляет 24 г в сутки в 2—3 приёма.

Рекомендации по введению: пирацетам совместим с растворами в концентрациях и объёмах, указанных в инструкции производителями торговых наименований. Возможно введение препарата внутривенно болюсно при неотложных состояниях. Для профилактики рецидива при миоклонии отмену внутривенной формы пирацетама рекомендовано проводить постепенно, уменьшая дозу на 1,2 г каждые 2 дня; при синдроме Ланса—Адамса — каждые 3—4 дня. Доза на 1 введение не должна превышать 3 г.

Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к пирацетаму, а также к компонентам, входящим в состав препарата (пирролидон и другие); хорея Гентингтона; острое нарушение мозгового кровообращения в виде геморрагического инсульта; хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия); возраст до 18 лет; беременность; период лактации [37, 38].

• Полипептиды коры головного мозга скота

Показания к применению:

комбинированная фармакотерапия при следующих патологических состояниях:

- нарушения мозгового кровообращения (полусферный ишемический инсульт, острый и ранний восстановительный период — 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки; длительность — 10 дней);

- ЧМТ и её последствия (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- энцефалопатии различного происхождения (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- нарушения когнитивных функций — памяти и внимания (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- эпилепсия (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- надсегментарные вегетативные расстройства, проявляющиеся астеническими состояниями (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней);
- задержка психомоторного развития в детском возрасте (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более);
- снижение способности к обучению у детей (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более);
- детский церебральный паралич (10 мг внутримышечно 1 раз в сутки; длительность — 10 дней; при массе тела ребёнка 20 кг и более).

Режим дозирования в детском возрасте: при массе тела ребёнка до 20 кг: 0,5 мг/кг.

Рекомендации по введению: препарат, содержащий полипептиды коры головного мозга скота, смешивают с 1—2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина) при отсутствии у пациента аллергических реакций в анамнезе на местные анестетики или 1—2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 1—2 мл воды для инъекций. Иглу шприца рекомендовано осторожно направить к стенке флакона с препаратом для того, чтобы не было образования пены.

Противопоказания к применению:

- непереносимость препарата; беременность; период лактации [39].

• Цитиколин

Показания к применению:

- фармакотерапия в острый период ишемического инсульта в комплексном лечении (1000 мг внутривенно, каждые 12 ч. Через 3—5 дней в случае сохранения функции глотания рекомендован переход на приём цитиколина внутрь, в дозе 1000 мг (10 мл). Длительность курса — 6 недель).
- фармакотерапия в восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсультов (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Воз-

можен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч);

- фармакотерапия при ЧМТ в остром периоде (в комбинированном лечении) и в восстановительном периоде (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Возможен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч);
- дегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, протекающие с когнитивными и поведенческими нарушениями (500—2000 мг в сутки, внутривенно. Длительность курса и режим дозирования определяется тяжестью симптомов заболевания. Возможен переход на приём цитиколина внутрь в дозе 500—2000 мг (5—10 мл каждые 12—24 ч).

Рекомендации по введению: оптимальным является внутривенное капельное введение (скорость 40—60 капель в 1 минуту). Допустимо проведение медленных внутривенных инъекций (введение в течение 3—5 мин) и внутримышечных инъекций. Раствор цитиколина фармацевтически совместим со всеми видами изотонических растворов.

Противопоказания к применению: выраженная ваготония (преобладание тонуса парасимпатической нервной системы); гиперчувствительность к цитиколину или компонентам, входящим в состав препарата; беременность; период лактации [40, 41].

2. Назначение ноотропов необходимо проводить в случаях, когда предполагаемая польза от фармакотерапии превышает возможный риск возникновения НР. Описаны случаи развития эпилептических припадков и судорожного синдрома (церебролизин); возбуждение, нервозность, тревога, спутанность сознания, бессонница, агрессивное поведение, галлюцинации (церебролизин, пирацетам); геморрагических нарушений (пирацетам); аллергических реакций (все ноотропы); стимуляции парасимпатической нервной системы, изменения артериального давления (цитиколин).
3. При проведении фармакотерапии ноотропами необходимо осуществлять мониторинг эффективности с оценкой динамики клинического состояния пациента и неврологической симптоматики и безопасности (риск НР и меры их профилактики).
4. Исключить использование ноотропов, особенно в амбулаторной практике, при возникновении жалоб, сходных с хронической ишемией головного мозга, астенических состояниях, без проведения дополнительных обследований, учёта показаний, противопоказаний, мониторинга эффективности, назначение нескольких ноотропов одновременно, без оценки их лекарственных взаимодействий с другими ЛП.

Выводы

- Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» является информативным, достоверным и доступным источником для получения профессионалами здравоохранения современной доказательной информации об актуальных ЛП в ЛЛО, включая ноотропы.
- Поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы ноотропов — церебролизин (международное непатентованное наименование отсутствует); пираретам; полипептиды коры головного мозга скота; цитиколин в виде клинических исследований, результатов систематических обзоров и метаанализа показал, что эффективность данных ЛП заключается в улучшении клинического состояния пациентов (восстановление когнитивных, мнестических, поведенческих функций, уменьшение негативной неврологической симптоматики) при инсульте, сосудистой патологии центральной нервной системы, деменции, ЧМТ.
- Авторские рекомендации по рациональному назначению ЛП ноотропного действия включают следующие положения:

- применение ноотропов должно осуществляться с учётом показаний, противопоказаний, режимов дозирования, длительности курса фармакотерапии, данных о лекарственной безопасности;
- при использовании ноотропных ЛП необходимо учитывать соотношение «польза—риск» фармакотерапии, исключая рутинное назначение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

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

Участие авторов. Елисеева Е.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е.С. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Грибова В.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтолого-ориентированной базы; Окунь Д.Б. — разработка онтолого-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ №18-29-03131.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елисеева Екатерина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-код: 1332-1667

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Россия, Владивосток

Манеева Елена Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-код: 7346-3385

к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Россия, Владивосток

Грибова Валерия Викторовна

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN-код: 7481-5878

д. т. н., зам. директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Россия, Владивосток

Окунь Дмитрий Борисович

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN-код: 8390-2749

к. м. н., н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Россия, Владивосток

Eliseeva Ekaterina V.

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN code: 1332-1667

D. Sci in Medicine, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok

Maneeva Elena S.

Corresponding author

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN code: 7346-3385

PhD in Medicine, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok

Gribova Valeriya V.

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN code: 7481-5878

D. Sci. in Technical Sciences, Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Russia, Vladivostok

Okun Dmitry B.

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN code: 8390-2749

PhD in Medicine, scientific employee laboratory intelligent systems, IACP FEB RAS, Russia, Vladivostok

Литература / References

- Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А., и др. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения // *Известия Байкальского государственного университета*. — 2018. — Т.28. — №1. — С.6—11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA, et al. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *News of Baikal State University*. 2018;28(1):6—11. (In Russ).] DOI: 10.17150/2500-2759.2018.28
- Спасенников Б.А., Безмельницкая Л.Ю. Проблемы льготного лекарственного обеспечения // *Актуальные проблемы медицины и биологии*. — 2018 — №3. — С.58—62. [Spasennikov BA, Bezmel'nitsyna LYu. Problems of preferential medicinal provision. *Actual problems of medicine and biology*. 2018;(3):58—62 (In Russ).] DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10041
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2406 of October 12, 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>. Ссылка активна на 28.05.2020.
- Ростова Н.Б. Международные рекомендации и национальные перспективы рационального использования лекарств для решения вопросов лекарственного обеспечения населения // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — №21. — С.40—45. [Rostova NB. Mezhdunarodnye rekomendatsii i natsional'nye perspektivy ratsional'nogo ispol'zovaniya lekarstv dlya resheniya voprosov lekarstvennogo obespecheniya naseleniya. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;(21):40—45. (In Russ).]
- Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепахина В.К., Петрова В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Klinicheskaya farmakologiya: National'noe rukovodstvo. Ed by Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]
- Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2017. [Federal'noe Rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ).]
- Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Гусева Е. И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed by Gusev EI, Konovalev AN, Gekht AB. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).]
- Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю., Краснова Л.С., и др. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирacetам, цитиколин, церебролизин // *Клиническая геронтология*. — 2013. — №11—12. — С.14—25. [Vorob'ev PA, Bezmel'nitsyna LYu, et al. Otsenka meditsinskoi tekhnologii primeneniya lekarstvennykh preparatov s nootropnym i psikhostimuliruyushchim deistviem: korteksin, pirasetam, tsitikolin, tserebrolizin. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2013;(11—12):14—25. (In Russ).]
- Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., и др. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — №3. — С.14—37. [Chukanova EI, Gusev EI, Belousov DYu, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo randomizirovannogo kontroliruemogo kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insulta Cerebrolizinom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(3):14—37. (In Russ).]
- Гехт А.Б., Павлов Н.А., Гудкова А.А., и др. Клинико-экономический анализ терапии сосудистой деменции Церебролизином // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — №1. — С.58—65. [Gekht AB, Pavlov NA, Gudkova AA, et al. Kliniko-ekonomicheskii analiz terapii sosudistoi dementsii Cerebrolizinom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(1):58-65. (In Russ).]
- Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — №3. — С.20—27. [Evtushenko IS. Nootropics and Neuroprotectors in modern Clinical Neuropharmacology. *International Neurological Journal*. 2013;(3):20—27. (In Russ).]
- Ганцгорн Е.В., Черниговцев Л.Ф. Фармакоэпидемиологический анализ нейропротекторных лекарственных средств: современное состояние проблемы и перспективы // *Журнал «Медицина»*. — 2016. — №4. — С.59—67. [Gantsgorn EV, Chernigovets LF. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective drugs: state of the problem and perspectives. *Zhurnal «Meditsina»*. 2016;(4):59—67. (In Russ).]
- Сафронова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А. Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — Т.119. — №7. — С.20—26. [Safronova MN, Kovalenko AV, Mizurkina OA. Combined neuroprotection in the treatment of post-stroke aphasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):20-26. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro201911907120
- Саятина С.Б., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю. Цитиколин в комплексной терапии болезни Паркинсона // *Тихоокеанский Медицинский Журнал*. — 2013. — №4. — С. 76—78. [Sayutina SB, Shprakh VV, Rozhkova NYu. Citikolin in combined treatment of Parkinson's Disease. *Pacific Medical Journal*. 2013;(4):76—78. (In Russ).]
- Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические критерии оценки безопасности ноотропных средств // *Международный неврологический журнал*. — 2015. — №3. — С.77—82. [Burchinskii SG. Clinical and pharmacological safety evaluation criteria of Nootropics. *International Neurological Journal*. 2015;(3):77—82 (In Russ).]
- Лебедева Н.В. Дифференциальный диагноз и лечение головокружения в амбулаторной практике: Дис... канд. мед. наук. — Москва; 2017. [Lebedeva NV. Differentsial'nyi diagnoz i lechenie glavokruzheniya v ambulatornoj praktike. [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/f68/dissertatsiya-lebedevoy-n.v.pdf>. Ссылка активна на 28.05.2020
- Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Под ред. Сычева Д.А. — М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. [Polipragmatizma v klinicheskoi praktike: problema i resheniya: uchebnoe posobie. Ed by Sychev DA. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2016. (In Russ).]
- Дмитриев М.Н. Риск развития психозов при ноотропной и стимуляционной терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности // *Главный врач*. — 2018. — №2. — С.66—70. [Dmitriev MN. Risk razvitiya psikhozov pri nootropnoi i stimulatsionnoi terapii sindroma defitsita vnimaniya i giperaktivnosti. *Glavnyi vrach*. 2018;(2):66—70. (In Russ).]
- iacpaas.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaas.dvo.ru/> Ссылка активна на 28.05.2020.
- National Library of Medicine National Institutes of Health [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Dutch publishing and analytics company specializing in scientific, technical, and medical content ELSEVIER [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.elsevier.com/>
- Cochrane (organization) [Internet]. — [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochrane.org/>
- Zhang C, Chopp M, Cui YS, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2010. November 15;88(15):3275—3281. DOI: 10.1002/jnr.22495
- Muresanu DE, Heiss W, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016;47:151-159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
- König P, Waanders R, Witzmann A, et al. Церебролизин при травматических повреждениях головного мозга. Пилотное исследование нейротрофического, нейrogenного агента в лечении острого травматического повреждения головного мозга // *Медицина неотложных состояний*. — 2009. — №2. — С.22—30. [König P, Waanders R, Witzmann A, et al. Cerebrolysin at traumatic brain injuries. 2009;(2):22—30. (In Russ).]
- Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017. Issue 4 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007026.pub5/epdf/full> DOI: 10.1002/14651858.CD007026.pub5.
- Chen N, Yang M, Guo J, et al. Применение церебролизина при сосудистой деменции. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 1. [Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. The use of Cerebrolysin in vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013. Issue 1. (In Russ).] [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: https://cerebrolysin.ru/wp-content/uploads/2018/11/chen_cochrane.pdf DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2

28. Chen ShY, Liu JW, Wang YH, et al. The Conditions Under Which Piracetam Is Used and the Factors That Can Improve National Institute of Health Stroke Scale Score in Ischemic Stroke Patients and the Importance of Previously Unnoticed Factors From a Hospital-Based Observational Study in Taiwan. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;(8):122—134. DOI: 10.3390/jcm8010122
29. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012. September 12;9 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000419.pub3/full/es> DOI: 10.1002/14651858.CD000419.pub3
30. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2002;13(4):217—24.
31. Flicker L, Evans JG. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 26 January 2004 [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001011/full#CD001011-abs-0001> DOI: 10.1002/14651858.CD001011
32. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33:2850—2857. DOI: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71
33. Davalos A, Alavarez-Sabin J, Castillo S, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349—357. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60813-7
34. ICTUS Study: International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS). U.S. National Library of Medicine [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0331890>
35. Study of Citicoline for the Treatment of Traumatic Brain Injury (COBRIT). U.S. National Library of Medicine [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00545662?cond=COBRIT&rank=1>
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Церебролизин [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Cerebrolysin] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=07b5b257-0199-429a-ae9a-dd9ba484fadb&t= Ссылка активна на 28.05.2020
37. Инструкция по медицинскому применению препарата Пирацетам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Piracetam (rastvor dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c14c7f8e-f8c1-4301-8378-516810921628&t= Ссылка активна на 28.05.2020
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Пирацетам (капсулы) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Piracetam (kapsuly)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1bf5a019-3aca-464e-9838-74bf2b715038&t= Ссылка активна на 28.05.2020
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Полипептиды коры головного мозга скота [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Polipeptidy kory golovnogogo mozga skota] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6352cbea-cbf3-423c-9eef-1a9c2e6ddd58&t= Ссылка активна на 28.05.2020
40. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитиколин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Citicolin (rastvor dlya vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniya)] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6160ccf2-3696-4842-91d1-358ff38c56a4&t= Ссылка активна на 28.05.2020
41. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитиколин (раствор для приема внутрь) [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Citicolin (rastvor dlya priema vnutr')] [internet]. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fe2fdee-e67f-48c5-b738-fa9dde1e2d21&t= Ссылка активна на 28.05.2020

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



«УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ»

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



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



«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ»

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

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



ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ

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

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



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

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

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

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
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

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

Вышла в свет книга:

«Исследования реальной клинической практики»

Рекомендации раскрывают аспекты планирования и проведения исследований реальной клинической практики для формирования основанных на них доказательств.

Впервые в России обобщены термины и определения касаясь исследований реальной клинической практики.

Описаны правовые вопросы, методология планирования и проведения исследований реальной клинической практики, методы сбора данных, этическая экспертиза и статистический анализ таких исследований.

Книга предназначена для клинических фармакологов, клинических проектных менеджеров, специалистов по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, специалистов по обеспечению и контролю качества исследований, представителей регуляторных и медицинских отделов, работающих в фармацевтических компаниях.

Также представленные материалы будут полезны клиническим исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов, организующих как интервенционные, так и неинтервенционные исследования, служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.



Тираж: издание отпечатано ограниченным тиражом в 315 экземпляров. Спешите обзавестись.

Выходные данные: Исследования реальной клинической практики / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. Омеляновский, Д.А. Сычёв, А.Л. Хохлов, С.Л. Плавинский, Б.К. Романов, М.В. Журавлёва, Е.В. Вербицкая, Е.А. Вольская, Д.А. Рождественский, С.В. Глаголев, М.Ю. Фролов, А.В. Рудакова, А.В. Павлыш, Ю.Е. Балыкина, А.А. Курылёв, А.В. Иванов, Д.С. Козлов, С.Б. Васильченко, Т.И. Галимов, О.А. Логиновская, С.А. Мишинова, Т.А. Гольдина, В.А. Булатов, Е.В. Лаврентьева, В.В. Горин, Л.А. Худова, В.В. Секачёв, И.В. Ефименко, Л.И. Карпенко, А.А. Поликарпова — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5

Приобрести монографию «Исследования реальной клинической практики»

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»:

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Ознакомиться с изданием можно по адресу:

<https://clck.ru/QkeeP>

