

An abstract painting of a forest path. The path is a vibrant red, winding through a dense forest. The trees are depicted with thick, expressive brushstrokes in shades of green, yellow, and brown. In the distance, the path leads to a dark, cave-like opening. The overall style is impressionistic and textured.

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 2016



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

Основные направления научной деятельности

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

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



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ЗЫРЯНОВ С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

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

Учредитель: Общество клинических исследователей

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

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

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

Сайты

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

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Итоги 2016 года Зырянов С.К.	3
--------------------------------------	---

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическая экспертиза алирокумаба при рефрактерности к стандартной гиполипидемической терапии Зырянов С.К., Дьяков И.Н.	4
Фармакоэкономический анализ применения препарата Кокарнит® при лечении диабетической полинейропатии Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.	14
Фармакоэкономический анализ применения сертиндола для поддерживающей терапии больных шизофренией Крысанов И.С., Ермакова В.Ю.	27

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности ведения первичной медицинской документации в клинических исследованиях на здоровых добровольцах Фитилёв С.Б., Шкребнёва И.И., Возжаев А.В.	35
Роль провизора в команде исследовательского центра ранних фаз Возжаев А.В., Фитилёв С.Б., Якушев В.А., Шкребнёва И.И.	39

ФАРМАКОНАДЗОР

Автоматизированная система по управлению процессами фармаконадзора Логиновская О.А., Грошева П.А., Зинкевич А.С.	43
Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К.	48
Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К.	54

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния проблемы нерегламентированных назначений в педиатрии: результаты опроса педиатров и родителей Мардганцева Э.А., Рябченко В.А., Малышева Е.В., Фетисова Е.А., Кривогубец А.К., Абишев Р.Э., Раманатан К.	63
--	----



EDITOR-IN-CHIEF
Ziryayov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.U.

Editorial Board

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

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

Founder: Russian society of clinical investigators

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

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

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

LLC «Publisher OCI»

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

Sites	Journals
Pharmacokinetics.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Clinical-Pharmacy.ru	Clinical Pharmacy
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR

<i>Ziryayov S.K.</i>	3
----------------------------	---

PHARMACOECONOMICS

Economic expertise of alirocumab in standard lipid lowering therapy insusceptibility <i>Ziryayov S.K., Dyakov I.N.</i>	4
Pharmacoeconomic analysis of Cocarnit® complex as treatment for diabetic polyneuropathy <i>Belousov D.U., Cheberda A.E.</i>	14
A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia <i>Krysanov I.S., Ermakova V.Yu.</i>	27

CLINICAL STUDIES

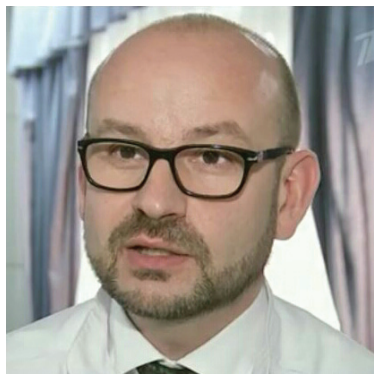
Specific aspects of source medical documents in clinical studies on healthy volunteers <i>Fitilev S.B., Shkrebniova I.I., Vozzhaev A.V.</i>	35
The role of pharmacist in early phase clinical research <i>Vozzhaev A.V., Fitilev S.B., Yakushev V.A., Shkrebniova I.I.</i>	39

PHARMACOVIGILANCE

Automated pharmacovigilance system <i>Loginovskaya O.A., Grosheva P.A., Zinkevich A.S.</i>	43
Medication errors associated with carbapenems <i>Kuz'mina A.V., Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Ziryayov S.K.</i>	48
The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012 <i>Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Ziryayov S.K.</i>	54

NON-INTERVENTIONAL STUDIES

The problem of off-label drug use in pediatrics: pediatricians and parents survey results <i>Mardganieva E.A., Ryabchenko V.A., Malysheva E.V., Fetisova E.A., Krivogubets A.K., Abishev R.E., Ramanathan K.</i>	63
--	----



Итоги 2016 года

Дорогие друзья!

Завершился 2016 год, можно подвести некоторые его итоги.

Несомненно, ушедший год подарил нам много позитивных событий и приятных впечатлений. Применительно к нашему журналу это выразилось в серьёзном обновлении редакционной коллегии, привлечении к сотрудничеству новых авторов и, хочется верить, новых читателей. Уверен, что бережно сохраняемая идеология журнала, определённая его первым главным редактором Юрием Борисовичем Белоусовым, по-прежнему близка широкому кругу наших коллег.

Вот и завершающий 2016 год номер журнала, который вы держите сейчас в руках, всё также посвящён самым актуальным вопросам в области клинической фармакологии и лекарственной терапии.

Традиционно журнал даёт возможность читателям сопоставить эффективность, безопасность и затраты, связанные с использованием как новых, так и традиционно используемых лекарственных средств. Не сомневаюсь, подобные исследования будут востребованы для принятия осмысленного и взвешенного решения о назначении или закупке лекарственных препаратов прежде всего в бюджетном здравоохранении в силу ограниченности его финансовых возможностей, хотя уверен в том, что и в секторе внебюджетной лекарственной помощи такие работы должны вызывать большой интерес, поскольку понимание экономической эффективности используемых лекарств позволит грамотно и рационально распределять финансовые ресурсы.

Совершенствованию методологии проведения клинических исследований посвящены 2 работы, представленные группой авторов под руководством Фитилёва С.Б. Чрезвычайно интересным представляется предлагаемые ими обобщённый опыт проведения исследований ранних фаз, ведения первичной документации в клинических исследованиях на здоровых добровольцах и оценка роли провизора в подобного рода проектах.

Оценка безопасности лекарств является одной из основных задач как пред-, так и пострегистрационных исследований, однако далеко не всегда получаемая в них информация в полной мере отражает все особенности профиля безопасности препарата. Кроме того, нежелательные реакции при использовании лекарственных средств могут возникать и в тех ситуациях, когда назначение препарата производится с отступлением (сознательным или нет) от требований инструкции по его использованию, что в клинических исследованиях предусмотреть в принципе невозможно. Обобщению последствий таких нерегламентированных назначений в реальной клинической практике и разработке комплекса мероприятий по их снижению посвящены три статьи данного номера.

Думается, что уменьшению количества нежелательных реакций при применении лекарственных средств будет способствовать и внедрение автоматизированной системы по управлению процессами фармаконадзора, поскольку это позволит ускорить процесс обработки информации и повысить его качество.

Очень ждём ваших откликов, комментариев, статей, рецензий. Будем благодарны за предложения по тематике будущих публикаций.

До новых встреч!

Искренне Ваш,

д.м.н., профессор
Сергей Кенсаринович Зырянов

Клинико-экономическая экспертиза алирокумаба при рефрактерности к стандартной гиполипидемической терапии

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.²

¹ — ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

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

Резюме. Новый подход к гиполипидемической терапии представляет собой применение ингибиторов PCSK9, позволяющих преодолеть как рефрактерность к стандартной терапии статинами, так и заменить их в случае непереносимости. Появление в российской клинической практике препарата алирокумаб (МНН) требует его экономической оценки. **Цель.** Оценка фармакоэкономической целесообразности включения ингибитора фермента PCSK9 алирокумаба в Программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи (ПГГ), а также иные программы государственного возмещения за лекарственные препараты при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. **Материалы и методы.** Оценка медицинских технологий применения алирокумаба и стандартной терапии статинами на основании опубликованных данных исследований. Проводилась оценка влияния на бюджет Программы государственных гарантий в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и определение стоимости болезни с помощью Марковского моделирования и расчёта прямых медицинских затрат. Расчёты проводили на группу из 1 000 пациентов с последующим перерасчётом на 1 пациента. Для проверки устойчивости полученных результатов проводили анализ чувствительности в отношении изменения стоимости процедуры афереза и увеличения цены на алирокумаб. «Стоимость болезни» была рассчитана как совокупность прямых медицинских затрат (на лекарства, лечение сердечно-сосудистых событий, аферез) и не прямых затрат (потери валового внутреннего продукта из-за временной нетрудоспособности вследствие сердечно-сосудистых событий или смерти пациентов). **Результаты.** Включение препарата алирокумаб в программу государственных гарантий позволит сэкономить за 2 года терапии 6,635 млрд руб. бюджетных средств, снизив на 45,52% нагрузку на бюджет при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Полученный результат является устойчивым к колебаниям цены на алирокумаб на 25% и стоимости используемой процедуры афереза липидов. Анализ стоимости болезни с учётом не прямых затрат свидетельствует, что применение алирокумаба позволит снизить бремя заболевания на 9,04 млрд руб. в пределах целевой группы (или на 58,92%) за 2 года терапии по сравнению с текущей практикой лечения. **Заключение.** Совокупность полученных результатов позволяет считать экономически оправданным включение алирокумаба в Перечни ЖНВЛП и Перечень препаратов для медицинского применения для льготных категорий граждан.

Ключевые слова: фармакоэкономика, оценка технологий здравоохранения, гиполипидемическая терапия, ингибитор PCSK9, алирокумаб

Economic expertise of alirocumab in standard lipid lowering therapy insusceptibility

Ziryanov S.K.¹, Dyakov I.N.²

¹ — FGAO UVO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

² — Scientific and practical Centre for problems of rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics, Moscow

Abstract. Usage of PCSK9 inhibitors is a new approach of lipid lowering therapy allowing overcomes as well insusceptibility of standard statins' therapy as their intolerance. In last case PCSK9 inhibitors can substitute statins in the treatment program. Introduction to the Russian clinical practice the new PCSK9 inhibitor alirocumab (INN) requires it's economic evaluation.

Aim: To evaluate of alirocumab reasonability from pharmacoeconomic point of view to the Governmental program of free medical aid and others programs of reimbursement for the treatment of high cardiac risks patients also. **Materials and methods.** Retrospective comparative economic analysis of published data on efficacy and safety of new technology with alirocumab using and standard statin therapy. Budget impact analysis has been performed in according to Methodological guidelines for evaluation of influence on the Governmental program of free medical aid and coat of illness of the Russian Ministry of Health with Markov's model usage with direct medical costs calculation. Costs were calculated on 1 000 pts and then recalculated on one patient. For stability

results checking the sensitivity analysis has been performed. Cost of illness has been calculated as sum of direct costs (remedies, cost of one case of cardiac event etc.) and indirect cost (GDP loss due to temporary and permanent disability or premature death due to cardiac events). *Results.* Alirocumab during two years could save at least 6,635 bln RUR of budget's funds and decrease on 45,52% of Governmental budget impact in a treatment of high cardiac risks patients in case of it's inclusion into the Governmental program of free medical aid. This result was stable in sensitive analysis on 25%. Cost of illness analysis with evaluation of indirect costs has shown that alirocumab could lead to burden of illness decreasing on 9,04 bln RUR in the frames of targeted group of patients (or 58,92% vs current methodology of the treatment) during two years. *Conclusion.* Alirocumab has pharmacoeconomics evidences to be included into the Governmental program of free medical aid, Essential Drug List and different reimbursement programs.

Keywords: Pharmacoeconomics, health technology assessment, lipid lowering therapy, inhibitor PCSK9, alirocumab

Автор, ответственный за переписку:

Дьяков Илья Николаевич — к.б.н., АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом и тромбозом, являются основной причиной преждевременной смерти и утраты лет жизни [1]. Нарушения липидного обмена (дислипидемии), характеризующиеся в первую очередь повышенным содержанием в крови холестерина, являются важнейшими факторами риска атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одним из наиболее тяжёлых вариантов дислипидемий является семейная гиперхолестеринемия — самое распространённое наследственное заболевание [2].

Наиболее клинически значимыми формами дислипидемии, как известно, являются дислипидемии, характеризующиеся повышением общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), что признается одним из ключевых факторов патогенеза атеросклероза. Данные о том, что снижение уровня ХС-ЛПНП способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска, являются убедительными и основываются на результатах многих рандомизированных клинических исследований. Так, было показано, что при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л, смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость снижаются на 22% [3]. Современные руководства по лечению дислипидемий в качестве цели терапии рекомендуют снижение ХС-ЛПНП ниже уровня, определяемого в зависимости от сердечно-сосудистого риска [4].

«Золотым стандартом» гиполипидемической терапии является применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы — статинов, которые в большинстве случаев позволяют достичь целевых значений ХС-ЛПНП. В то же время у части больных не удается достичь целевого уровня ХС-ЛПНП даже при использовании максимально переносимых доз статинов. Другая проблема, также встречающаяся в клинической практике, — непереносимость статинов в дозе, необходимой для снижения сердечно-сосудистого риска. В клинической практике непереносимость статинов значительно ограничивает эффективность лечение. Между

тем, по разным данным, распространенность непереносимости статинов в практике достаточно велика и встречается у 10—15% пациентов [5].

В последние годы были зарегистрированы к применению у пациентов с дислипидемиями препараты нового поколения — ингибиторы фермента PCSK9. Это моноклональные антитела, специфичные к PCSK9 — белку, повышающему концентрацию ЛПНП в крови. Блокирование PCSK9 антителами приводит к снижению уровня ЛПНП. Клинические исследования показали, что ингибиторы PCSK9 эффективно снижают содержание ЛПНП [6], что позволяет считать их эффективной альтернативой при лечении гиперхолестеринемии у пациентов, рефрактерных к терапии статинами или имеющих их непереносимость, в том числе и при семейной гиперхолестеринемии.

Терапия любыми препаратами моноклональных антител должна быть доступна для обеспечения нуждающихся в ней пациентов, для чего может потребоваться возмещение в рамках различных государственных программ обеспечения населения лекарственными препаратами. Для включения алирокумаба в Перечень ЖНВЛП и программы возмещения необходимы доказательства его клинико-экономической эффективности. До настоящего времени экономический анализ применения ингибитора PCSK9 алирокумаба в нашей стране не проводился.

Цель анализа: оценка фармакоэкономической целесообразности включения ингибитора фермента PCSK9 алирокумаба в Программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи (ПГГ), а также иные программы государственного возмещения за лекарственные препараты при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

Для анализа, по результатам опубликованных исследований, была определена целевая группа пациентов, нуждающихся в дополнительной гиполипидемической терапии алирокумабом. В неё «вошли» пациенты с перенесённым острым коронарным

синдромом (ОКС) и реваскуляризацией миокарда за последний год, у которых применение статинов в максимально переносимых дозах не приводило к достижению целевых уровней ХС-ЛПНП. Следующие данные были использованы из Кардиомонитора ГФК (2015): процент пациентов, перенёвших реваскуляризацию в течение года после ОКС, составляет 36%; частота приёма статинов в этой группе составляет 88%. Эффективный ответ по достижению целевых значений ХС-ЛПНП наблюдается у 68% пациентов.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям в случае неэффективности терапии статинами дополнительно назначается эзетимиб [7]. В случае, если при этом не удаётся достичь целевых уровней липидов в крови, пациентам прямо показан аферез липидов. Применение афереза необходимо пациентам с семейной гиперхолестеринемией с сохраняющейся высокой гиперхолестеринемией несмотря на активную терапию статинами при наличии противопоказаний для липидснижающей фармакотерапии, либо при наличии прогрессирующего течения ИБС, рефрактерного к медикаментозной терапии (в т.ч. после перенесённого ОКС), наличии других сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета [8]. Альтернативой аферезу у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в настоящее время могут явиться только ингибиторы PCSK9. В связи с этим нами было решено ввести такой дополнительный критерий для формирования целевой группы для экономического анализа алирокумаба, как семейная гиперхолестеринемия.

Согласно данным клинического исследования [9], среди пациентов, госпитализированных с ОКС, 1,6% пациентов имеют диагноз семейной гиперхолестеринемии и у 17,8% присутствуют критерии возможной наследственной гиперхолестеринемии. Можно ожидать, что суммарно больные с клиническими критериями наследственной гиперхолестеринемии составляют 19,4% от общей группы [9]. На этом основании нами была определена группа пациентов с семейной гиперхолестеринемией, перенёвших в течение последнего года ОКС с реваскуляризацией и получающих статины, что составило 6,15% от общего числа перенесших ОКС. На эту группу и экстраполировали модель интенсификации липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (США) по числу пациентов, получающих статины и которым требуется назначение алирокумаба [10]. Согласно этой модели, 29% пациентов, перенесших атеросклеротические сердечно-сосудистые события и принимающих статины по причине недостижения целевых значений ХС-ЛПНП, потребовался перевод на эзетимиб, а в назначении алирокумаба нуждались 14% пациентов.

Горизонт клинико-экономического анализа алирокумаба в 2 года нами был выбран в соответствии с п.3.5.2 «Методических рекомендаций» [11] и данными клинических исследований [6]. Использо-

вали моделирование включения алирокумаба в ППГ. Анализ влияния на бюджет проводили для двух альтернативных медицинских технологий для вышеназванной целевой группы пациентов:

- текущего режима фармакотерапии статинами в максимально переносимых дозах и эзетимиба, при которых целевых уровней ХС-ЛПНП достичь не удаётся и требуется аферез;
- рассматриваемого варианта лекарственной терапии, подразумевающего добавление алирокумаба к статинам и эзетимибу.

С этой целью была разработана модель Маркова, описывающая применение анализируемых технологий в рамках проводимого исследования (рис. 1).

При проведении анализа влияния на бюджет учитывали следующие виды затрат:

- прямые лекарственные затраты на гиполипидемическую терапию;
- прямые нелекарственные затраты на липидснижающую терапию (аферез);
- прямые затраты на лечение сердечно-сосудистых событий.

При определении лекарственных затрат учитывали режимы назначения анализируемых препаратов, указанные в соответствующих исследованиях [11] и инструкциях по их медицинскому применению [12]. Использованные при расчётах режимы терапии представлены в табл. 1. При расчётах затрат на стандартную (рутинную) гиполипидемическую фармакотерапию учитывали затраты на референтный препарат аторвастатин (МНН), поскольку только он из высокоэффективных статинов включён в действующий Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [13].

Данные о стоимости алирокумаба были получены от АО «Санофи Россия». Стоимость аторвастатина приведена по Государственному реестру предельных отпускных цен производителей [14] (табл. 1). Средневзвешенная стоимость препарата эзетимиб рассчитана с учётом цены в оптовом канале по г. Москва за вычетом максимальной оптовой надбавки и НДС [15].

Базовое значение частоты применения афереза липидов: одна процедура каждые 2 недели. В табл. 2 приведены данные по частоте афереза в добавление к алирокумабу и без него на основании исследования [16]. При проведении анализа на бюджет было сделано допущение, что поскольку анализ проводится для пациентов, не отвечающих на рутинную гиполипидемическую терапию или не переносящих её, частота применения афереза будет соответствовать таковой в группе плацебо.

При оценке затрат на проведение афереза использовали данные по стоимости процедур, взятые из официального прайс-листа сети клиник MEDSI. Стоимость процедур приведена в табл. 3.



Рис. 1. Модель Маркова для проведения анализа влияния на бюджет при включении препарата алирокумаб в программу государственных гарантий

Таблица 1

Режим применения и стоимость препаратов в анализируемых исследованиях

Препарат (МНН, торговое наименование, лекарственная форма)	Режим применения	Стоимость упаковки (руб.)
Алирокумаб (Пралуэнт) (раствор для подкожного введения 75 мг/мл или 150 мг/мл №2)	По 2 инъекции в месяц длительно	30 450,00
Эзетимиб (таблетки 10 мг № 28)	По 10 мг/сут длительно	1 622,67
Аторвастатин (Липримар) (таблетки 80 мг №30)	По 80 мг/сут длительно	995,91

Таблица 2

Моделирование необходимой частоты афереза при включении в схему лечения алирокумаба и в группе сравнения (без алирокумаба), начиная с 7 недели

Процент выполняемых процедур афереза в сравнении с принятым стандартом [10]	Усредненный коэффициент частоты применения афереза, принятый для расчёта	Процент пациентов в группе алирокумаба, %	Процент пациентов в группе сравнения
Аферез не проводится	0%	63,4	0
>0% но ≤25%	12,5%	17,1	0
>25% но ≤50%	37,5%	12,2	14,3
>50% но ≤75%	62,5%	2,4	23,8
>75% но ≤100%	87,5%	2,4	33,3
100%	100%	2,4	28,6

Таблица 3

Стоимость процедуры афереза

Применяемый метод	Стоимость процедуры (руб.)
Иммуносорбция на аппарате Cobe- сокращенный цикл	27 000
Реаферез на аппарате Help	140 000
Каскадная плазмофильтрация на аппарате Plasauto	72 000

При оценке частоты сердечно-сосудистых событий учитывали т.н. базовые вероятности их наступления у больных с ОКС в анамнезе (табл. 4).

Таблица 4

Базовые вероятности сердечно-сосудистых событий у пациентов с анамнезом ОКС в течение последнего года

Событие	Вероятность наступления в течение года
Нефатальный инфаркт миокарда	9%
Нестабильная стенокардия	1%
Реваскуляризация миокарда	3%
Нефатальный инсульт	2%
СС-смерть	4%

Согласно данным мета-анализа *Silverman M.* (2016) [17], снижение риска сердечно-сосудистых событий ингибиторами PCSK9 составляет 51%, а при использовании эзетемиба — 6%. На основании этого нами введены коэффициенты числа событий, которые могут развиваться в рамках горизонта исследования анализируемых режимов — 0,94 при стандартной (рутинной) фармакотерапии и 0,49 для алирокумаба. При расчёте частоты сердечно-сосудистых событий учитывали снижение риска их наступления на соответствующие вышеприведённые коэффициенты. Затраты на сердечно-сосудистые события рассчитывали, исходя из стоимости лечения одного законченного случая, согласно тарифному соглашению ОМС по Москве 2016 г. [18] (табл. 5).

Таблица 5

Стоимость одного законченного случая лечения из разряда сердечно-сосудистых событий

Сердечно-сосудистое событие	Стоимость одного случая (руб.)
Нефатальный инфаркт миокарда	52 500*
Нестабильная стенокардия	80 000**
Реваскуляризация миокарда	200 450
Нефатальный инсульт	120 297

Примечания: *Среднее между осложнённой и неосложнённой формой. **Средняя стоимость при равной частоте осложнений: тромбоэмболии лёгочной артерии, фибрилляции и мерцания предсердий (с оперативным пособием и без), сердечно-лёгочная недостаточность.

При расчёте затрат на терапию учитывали смертность пациентов, в связи с которой они выбывали из исследования. Было сделано допущение, что число случаев смерти распределяется равномерно в течение года. Анализ чувствительности проводили для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входных параметров:

- стоимости процедуры афереза;
- стоимости препарата алирокумаб.

Помимо влияния на бюджет оценивали также стоимость болезни с учётом следующих затрат:

- прямые затраты на лекарственные препараты;
- медицинские затраты на терапию сердечно-сосудистых событий и аферез липидов;
- не прямые затраты в виде потери валового внутреннего продукта (ВВП) по причине временной нетрудоспособности или смерти пациентов в результате развития сердечно-сосудистых событий в рамках горизонта исследования (в соответствии с требованиями Приказов Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [19]).

Расчёты проводили на группу из 1 000 пациентов с последующим перерасчётом на 1 пациента.

Размер недополученного ВВП рассчитывается путём деления годового ВВП страны на численность работоспособного населения и число рабочих дней в году. ВВП за 2015 г. составил 81 287,2 млрд руб., число работоспособного населения — 76 587 500 человек, число рабочих дней в году — 247.

При проведении анализа были приняты следующие сроки нетрудоспособности при наступлении сердечно-сосудистых событий: нефатальный инфаркт миокарда — 80 дней, нестабильная стенокардия — 14 дней, реваскуляризация миокарда — 30 дней, нефатальный инсульт — 80 дней.

Результаты

Определение целевой группы

Согласно данным Российского кардиологического общества, ежегодно в России регистрируют в среднем 520 000 случаев острого коронарного синдрома, в 19,4% случаев можно ожидать наличие семейной гиперхолестеринемии, что составит 100 880 человек. Из них ОКС с давностью 1 год с реваскуляризацией можно обоснованно предположить у 36% или 36 317 пациентов. Согласно данным кардиомонитора, в этой группе статины получают 88% пациен-

тов или 31 959 пациентов. При экстраполировании Марковской модели интенсификации липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на это значение получаем, что 29% пациентов из 31 959 человек назначение алирокумаба потребует не менее чем у 14% или 4 474 пациентам.

Оценка влияния на бюджет

Оценку влияния на бюджет проводили на основании прямых медицинских затрат в соответствии с Методическими рекомендациями [11]. В группе текущего варианта терапии в качестве лекарственных затрат учитывали расходы на применение аторвастатина в максимально переносимой дозе (80 мг/сут) и эзетимиба. В группе алирокумаба учитывались затраты при его добавлении в дополнение к аторвастатину и эзетимибу. Базовая частота афереза определена из рекомендаций для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией, не достигающих целевых значений ХС-ЛПНП на стандартной липидснижающей терапии — одна процедура каждые 2 недели, среднее значение стоимости которой, вычисленное нами, составляет 79 667 руб.

При сравнении «группы алирокумаба» с «группой текущего варианта терапии» использовали данные о частоте сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенёвших ОКС с реваскуляризацией, рассчитанные с использованием соответствующе-

го коэффициента: 0,48 для алирокумаба и 0,94 для группы текущей практики, соответственно. Расчёты проводились на целевую группу пациентов в рамках горизонта исследования 2 года. Результаты расчёта прямых медицинских затрат на лечение пациентов целевой группы приведены в табл. 6 и рис. 2.

Результаты анализа отражают снижение суммарных прямых затрат на лечение при добавлении алирокумаба к липидснижающей терапии у пациентов целевой группы практически в 2 раза. Это снижение обусловлено преимущественно снижением потребности в проведении процедуры афереза при включении алирокумаба в схему лечения. В табл. 7 приведён расчёт минимизации затрат при добавлении к рутинной липидснижающей терапии препарата алирокумаба в сравнении с текущим вариантом лекарственной терапии.

Как видно из приведённых данных, включение алирокумаба в ППГ является фармакоэкономически обоснованным, что позволяет сделать вывод об экономической целесообразности включения препарата и в Перечень ЖНВЛП. За 2 года терапии применение алирокумаба только у расчётной группы больных может позволить снизить прямые затраты на 6,64 млрд руб., при этом на 45,52% должна уменьшиться нагрузка на бюджет при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с семейной гиперхолестеринемией и рефрактерностью к текущей гиполлипидемической терапии.

Таблица 6

Прямые затраты на липидснижающую терапию пациентов целевой группы

Критерий	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии (статины + эзетимиб), млн руб.	Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии (алирокумаб + статины + эзетимиб), млн руб.
<i>Первый год</i>		
Лекарственные затраты	145,91	1 902,84
Затраты на аферез	7 338,57	2 100,68
Затраты на лечение сердечно-сосудистых событий	58,11	30,17
Суммарно за первый год	7 542,59	4 033,69
<i>Второй год</i>		
Лекарственные затраты	140,47	1 865,78
Затраты на аферез	6 838,09	1 145,17
Затраты на лечение сердечно-сосудистых событий	56,14	29,69
Суммарно за второй год	7 034,7	3 040,64
Суммарные затраты за 2 года		
Прямые медицинские затраты	14 577,29	7 074,33
Разница в стоимости		-7 502,96

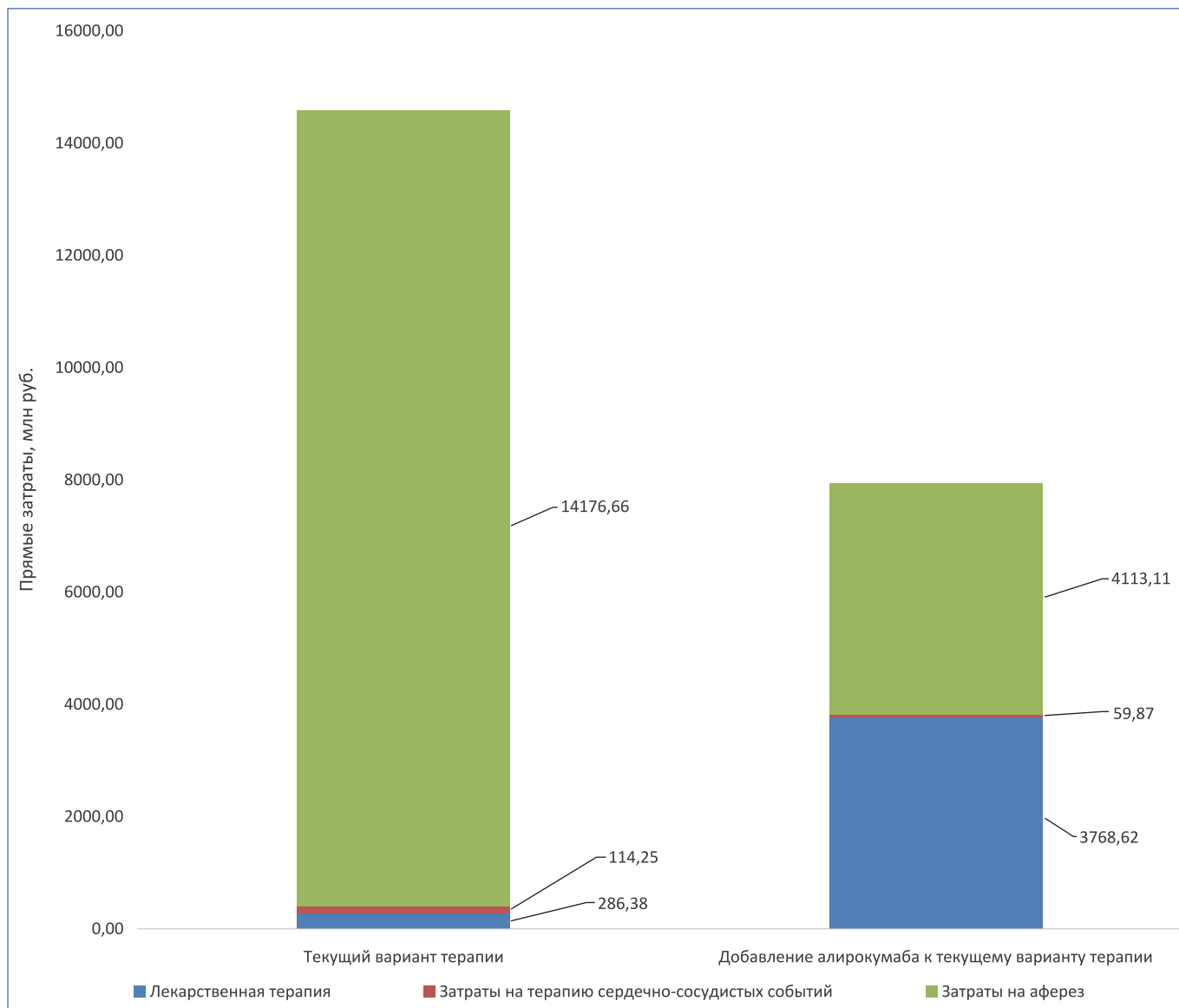


Рис. 2. Суммарные прямые затраты на терапию пациентов целевой группы в пределах горизонта исследования в 2 года

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проводили для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входных параметров: стоимости процедуры афереза и стоимости препарата алирокумаб. Данные критерии были выбраны как вносящие наибольший вклад в суммарные затраты.

Полученный результат является устойчивым к колебаниям цены на алирокумаб и стоимости используемой процедуры липидного афереза (табл. 8–9). При использовании процедуры афереза с наименьшей стоимостью применение алирокумаба остаётся экономически эффективным и позволяет снизить нагрузку на бюджет при лечении пациентов целевой группы на 5,76%. Увеличение цены на алирокумаб на 25% оставляет его применение целесообразным с

экономической точки зрения — нагрузка на бюджет снижается на 39,56%.

Анализ стоимости болезни

При анализе стоимости болезни учитывали как прямые, так и непрямые затраты. Исходя из данных, представленных в разделе Материалы и методы, размер недополученного ВВП при невыходе пациента на работу на 2015 г. составляет 4 297 руб. Средний возраст пациентов в клинических исследованиях составил 60–62 года (61 год) [6] при расчётах в качестве допущения был введён коэффициент 0,2, характеризующий процент работающих человек в данной возрастной категории. При оценке недополученного ВВП за период дожития до 72 лет рассчитывали потери ВВП по причине смерти пациентов, умерших в течение первого и второго года исследования, а так-

же за период дожития — 9 лет, как описано в Материалах и методах.

При анализе «стоимости болезни» с учётом не-
 прямых затрат применение препарата алирокумаб
 позволяет снизить бремя заболевания на 9,04 млрд
 руб. или на 58,92% за 2 года терапии (табл. 10).

Выводы

1. Включение препарата алирокумаб в программу государственных гарантий является фармако-экономически обоснованным. За 2 года терапии применение алирокумаба должно позволить сэкономить 6,635 млрд руб. бюджетных средств, снизив на 45,52% нагрузку на бюджет при лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе с семейной гиперхолестеринемией и рефрактерностью к гиполипидемической терапии по сравнению с текущей практикой лечения.
2. Полученный результат является устойчивым к колебаниям цены на алирокумаб на 25% и стои-

мости используемой процедуры афереза липи-
 дов.

3. При анализе стоимости болезни с учётом не-
 прямых затрат применение препарата алиро-
 кумаб позволяет рассчитать снижение бремени
 заболевания на 9,04 млрд руб. в пределах целе-
 вой группы (или на 58,92%) за 2 года терапии по
 сравнению с текущей практикой лечения.
4. Совокупность полученных результатов позво-
 ляет считать алирокумаб экономически оправ-
 данном средством для включения в Перечни
 ЖНВЛП и Перечень препаратов для медицин-
 ского применения для льготных категорий
 граждан.

Ограничения анализа

Поскольку анализ проводился для пациентов,
 не отвечающих на рутинную гиполипидемическую
 терапию или не переносящих её, частота примене-
 ния афереза была принята такой же, как и в группе
 плацебо.

Таблица 7

**Разница прямых медицинских затрат при включении алирокумаба
 в Программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи (горизонт 2 года)**

Критерий	Первый год, млн руб.	Второй год, млн руб.	Суммарно за 2 года, млн руб.
Затраты на текущий вариант лекарственной терапии	7 542,60	7 034,70	14 577,30
Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии	4 033,69	3 907,90	7 941,59
Разница в затратах при переходе на рассматриваемый вариант терапии	-3 508,90	-3 126,80	-6 635,70
Снижение нагрузки на бюджет ПГГ при включении алирокумаба	-46,52%	-44,45%	-45,52%

Таблица 8

Анализ чувствительности при использовании наиболее и наименее затратных процедур липидного афереза

Критерий	Стоимость процедуры афереза 27 000 руб.	Стоимость процедуры афереза 140 000 руб.
Затраты на текущий вариант лекарственной терапии за 2 года	5 205,28	25 313,60
Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии за 2 года	4 928,54	9 532,49
Разница затрат, млн руб.	-276,73	-15781,11
Снижение нагрузки на бюджет ПГГ при включении алирокумаба	-5,76%	-63,34%

Таблица 9

Анализ чувствительности при изменении цены на алирокумаб на 25% при средней стоимости афереза

Критерий	Стоимость процедуры афереза 27 000 руб.	Стоимость процедуры афереза 140 000 руб.
Затраты на текущий вариант лекарственной терапии за 2 года	14 577,30	14 577,30
Затраты на рассматриваемый вариант лекарственной терапии за 2 года	7 072,30	8 810,89
Разница затрат при переходе на рассматриваемый вариант терапии, млн руб.	-7 505,00	-5 766,41
Снижение нагрузки на бюджет ПГГ при включении алирокумаба	-51,48%	-39,56%

Таблица 10

Стоимость болезни при расчёте на целевую группу пациентов

Тип затрат	Текущий вариант лекарственной терапии, млн руб.	Рассматриваемый вариант лекарственной терапии с алирокумабом, млн руб.
Первый год		
Прямые медицинские затраты	7 542,60	4 033,69
Недополученный ВВП, в связи с временной потерей трудоспособности	35,34	18,36
Недополученный ВВП в результате смерти в рамках горизонта исследования	19,90	10,16
Второй год		
Прямые медицинские затраты	7 034,70	1 865,78
Недополученный ВВП, в связи с временной потерей трудоспособности	34,06	18,06
Недополученный ВВП в результате смерти в рамках горизонта исследования	55,42	29,25
Потери ВВП за годы дожития		
Недополученный ВВП за годы дожития до возраста потери экономической активности (72 года)	628,54	330,51
Суммарные затраты за 2 года		
Стоимость болезни	15 350,56	6 305,80
Разница		-9 044,76 (58,92%)

Литература

1. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network. 2008.
2. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 407—420.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670—1681.
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al.: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal.* 2016; 37: 2315—2381.
5. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195—2207.
6. Farnier M., Gaudet D., Valcheva V. et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials *International Journal of Cardiology.* 2016; 223: 750—757. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.273
7. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/part/7> дата обращения к ресурсу 17.02.2017
8. Сафарова М.С., Афанасьева О.И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014; 2: 5-16.
9. Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2015; 36: 2438—2445.
10. Khan I., Cannon C.P., Klimchak A. et al. Simulation of impact on Cardiovascular Events with Lipid-Lowering Treatment Intensification 2016 in patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US. Poster presented at American Heart Association's Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, November 12—16, 2016.
11. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ, 2016: 27.
12. Landmesser U., Chapman M.J., Farnier M. et al. on behalf of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2016; 0, 1—11. doi:10.1093/eurheartj/ehw480
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Сайт государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%83%D1%8D%D0%BD%D1%82>. Дата обращения к ресурсу 11.02.2017
14. Распоряжения Правительства РФ №2724-р от 26.12.2015 и №2885-р от 28.12.2016.
15. <http://grls.rosminzdrav.ru>, дата обращения к ресурсу 17.02.2017
16. <http://pharmindex.ru>, дата обращения 10.02.2017
17. Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial *European Heart Journal.* 2016; 37: 3588—3595.
18. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316 (12): 1289—1297.
19. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г.
20. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 № 23983).

Фармакоэкономический анализ применения препарата Кокарнит® при лечении диабетической полинейропатии

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает 3-е место среди наиболее часто встречаемых неврологических расстройств, поражая значительную часть больных диабетом и характеризуется прогрессирующим поражением нервных волокон. Ключевым для лечения ДПН является достижение компенсации углеводного обмена, но высокую актуальность имеют и препараты, включающиеся в метаболизм нервной ткани. Несмотря на их привлекательность и распространение в клинической практике, объём данных, позволяющих судить о сравнительных фармакоэкономических характеристиках препаратов, остаётся недостаточным. В свете важности данной проблемы и ввиду накопления новой клинической информации о сравнительной эффективности двух таких препаратов, было выполнено исследование, посвящённое оценке фармакоэкономических свойств Кокарнита в сравнении с препаратом Мильгамма, а также с компонентами Кокарнита, закупленными отдельно. *Цель.* Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии препаратом Кокарнит, компонентами препарата Кокарнит закупленными и введёнными раздельно, и препаратом Мильгамма в условиях здравоохранения РФ. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской государственной системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Горизонт моделирования составил 3 года. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов Кокарнит и Мильгамма, а также рандомизированные клинические исследования других метаболических препаратов для терапии ДНП, обладавшие более длительным сроком наблюдения и позволившие оценить общую динамику сохранения и утраты результатов лечения после отмены метаболической терапии. Численность симулируемых групп составила 1 000 человек. Разработана Марковская модель, позволявшая оценить затраты на терапию ДНП на основании существующих стандартов и имеющихся данных о долгосрочной динамике рецидивов в рамках данной патологии. Моделирование лечения основной патологии (СД I и II типа), а, следовательно, и окончательных клинических исходов (включая смертность) не проводилось. Длительность цикла в модели Маркова составила 1 неделю. В качестве «суррогатных» точек были использованы улучшения показателя QALY, так как имеющиеся исследования указывают на то, что сравниваемые препараты не обладают статистически значимыми отличиями в отношении динамики по шкале TSS и клинических конечных точек, но различаются в отношении влияния на подшкалы SF-36. Конверсия данных SF-36 в EQ-5D для оценки QALY осуществлялась на основании опубликованного в рецензированной литературе, многократно зарекомендовавшего себя мэппинга. По результатам моделирования проведены следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ минимизации затрат (CMA) для пары «Кокарнит / компоненты Кокарнита, закупленные и введённые раздельно», анализ «влияния на бюджет» (BIA) для пары «Кокарнит / компоненты Кокарнита, закупленные и введённые раздельно», анализ «затраты-полезность» (CUA) для пары «Кокарнит / Мильгамма», анализ фармакоэкономической целесообразности. Устойчивость результатов была верифицирована путём анализа чувствительности. Дисконтирование осуществлялось на основании ставки, равной 5% в год. *Результат.* Кокарнит показал многообещающие результаты, демонстрируя уверенное превосходство над отдельными компонентами Кокарнита, закупленными раздельно, в рамках анализа минимизации затрат (при показателе CMA равном -2 752 082 руб. в пользу Кокарнита) и влияния на бюджет, в рамках которого применение Кокарнита было связано со снижением бюджетного бремени за 3 года на 1 458 603 руб. на 100 000 населения РФ с учетом превалентности ДПН. При анализе полезности затрат по сравнению с препаратом Мильгамма Кокарнит демонстрировал большую абсолютную полезность и благоприятный показатель CUR (для Кокарнита он составил 552,34 руб., а для препарата Мильгамма — 555,41 руб. в расчёте на 1 пациента в год). При этом был получен показатель ICUR, равный 208,88 руб.

на 1 пациента, что позволяет говорить о крайне небольшой стоимости добавленного года качественной жизни при применении Кокарнита и высокой привлекательности препарата в рамках анализа фармакоэкономической целесообразности. Анализ чувствительности показал устойчивость результата к повышению цены на Кокарнит вплоть до 25%. **Вывод.** Полученные результаты демонстрируют, что препарат Кокарнит обладает благоприятными фармакоэкономическими характеристиками, что указывает на высокую целесообразность его применения и позволяет рекомендовать дальнейшее изучение его клинических свойств и фармакоэкономической эффективности.

Ключевые слова: сахарный диабет, Кокарнит, Мильгамма, фармакоэкономика, нейропатия, полинейропатия, анализ полезности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Cocarnit® complex as treatment for diabetic polyneuropathy

Belousov D.U., Cheberda A.E.

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. Diabetic polyneuropathy (DP) occupies the third place among the most common neurological disorders, affecting a significant portion of diabetes patients, and is characterized by progressive lesions of nervous fibers. While normalizing carbohydrate metabolism is crucial for treating DP, metabolic compounds that integrate into nervous tissue metabolism have received considerable attention. Despite their therapeutic attractiveness and significant spread in clinical practice, the amount of data pertaining to pharmacoeconomic properties of these compounds remains limited. Given significance of this problem and due to availability of new clinical data on comparative effectiveness of two of such drugs, a research effort was undertaken to evaluate the pharmacoeconomic properties of Cocarnit combination drug compared to Milgamma drug, as well as with components of Cocarnit purchased separately. *Aim.* To evaluate comparative pharmacoeconomic performance of therapy using Cocarnit combination drug, Milgamma, and Cocarnit components purchased and administered separately in the context of Russian healthcare. *Methodology.* Current analysis was performed from perspective of Russian state healthcare system within context of mandatory medical insurance system. Modelling horizon was 3 years. Randomized clinical trial directly comparing the safety and efficacy of investigated drugs (Cocarnit and Milgamma) as well as long-term randomized clinical trials of other metabolic drugs for treatment of diabetic neuropath and general dynamic of diabetic neuropathy response to metabolic treatment were used as data sources for this PHe. The number of patients in each simulated group was 1000 people. A Markov model was constructed to assess the costs and utility effects of treating diabetic neuropathy with comparator compounds, with simulated treatment protocols being based on existing Russian standards of diabetic neuropathy treatment. The model accounted for existing data regarding long-term outcomes and recurrence rates of diabetic neuropathy undergoing metabolic treatment. Model did not account for mortality resulting from diabetes proper and treatment costs associated with addressing the underlying primary condition (Type I and Type II diabetes). The cycle length was 1 week. QALY improvements were used as surrogate endpoints, since the existing clinical trial data indicates that the only significant difference between the drugs being compared is their quality of life effects. Since clinical trial data contained only SF-36 quality of life data, a widely used mapping algorithm found in peer-reviewed literature was utilized to convert from SF-36 to EQ-5D in order to properly evaluate QALY differences. Upon completion of modelling, the following types of analysis were performed: cost minimization analysis (CMA) for “Cocarnit/Cocarnit components purchased separately” comparator pair (CMA was used here since utility, efficacy and safety values for this case will be strictly equal), budget impact analysis (BIA) for “Cocarnit / Cocarnit components purchased separately” comparator pair, Cost-utility analysis for “Cocarnit / Milgamma” pair. Sensitivity analysis was used to verify the robustness of the results. Discounting was performed at rate of 5%. *Results.* Cocarnit has demonstrated promising results, showing superiority over separately purchased and administered components in CMA (with CMA factor of -2 752 082 rubles) and budget impact analysis, which indicated that use of Cocarnit instead of separate metabolite components would result in reduction of budget burden totaling 1 458 603 per 100 000 of Russian Federation population (accounting for prevalence of diabetic neuropathy) within 3 years. During cost-utility analysis it was found that Cocarnit is superior to Milgamma demonstrating greater overall quality of life and a CUR of 552,34 rubles (while Milgamma has a less favorable CUR of 555,41 rubles) per patient. It also had ICUR of 208,88 rubles per patient, indicating a low cost per one QALY gained and high pharmacoeconomic expediency within context of pharmacoeconomic expediency analysis. Sensitivity analysis has shown that results remain robust to price increases up to 25%. *Conclusion.* These results demonstrate that Cocarnit has favorable pharmacoeconomic characteristics and indicates high expediency of using it in Russian healthcare system, and allows us to recommend further research into clinical and pharmacoeconomic properties of this drug.

Keywords: diabetes mellitus, Cocarnit, Milgamma, pharmacoeconomics, cost-utility analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis, neuropathy, polyneuropathy

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает 3-е место среди наиболее часто встречаемых неврологических расстройств, поражая значительную часть больных сахарным диабетом (5,6% среди больных СД II типа и более 92% среди больных СД I типа) [20] и характеризуется диффузным, прогрессирующим поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов [23].

Изначально диабетическая нейропатия, как правило, проявляется покалываниями, болями, онемением или слабостью в руках и ногах [3, 4, 23]. Постепенно нарастающее поражение сенсорных нервных волокон приводит к возникновению парестезий и болей, которые существенно снижают качество жизни пациентов [3, 23]. Расстройства чувствительности, присущие данной патологии, также затрудняют диагностику других осложнений сахарного диабета, в том числе таких грозных, как диабетическая стопа [23]. Наибольшее значение при лечении диабетической полинейропатии имеет, безусловно, достижение стойкой компенсации углеводного обмена, которое позволяет заметно уменьшить вероятность возникновения и тяжесть течения ДПН (следует заметить, что ведение пациентов в состоянии, близком к нормогликемии, не устраняет вероятность развития ДПН полностью) [5, 13]. Однако, поскольку, в соответствии с современными представлениями о патогенезе диабетической полинейропатии, в основе заболевания лежит образование конечных продуктов гликирования белков, накопление глюкозо-6-фосфата и других продуктов обмена глюкозы (что приводит к нарушению функций нервных клеток) [3, 15], высокую актуальность для улучшения качества жизни пациентов имеют препараты, направленные на другие этапы патогенеза. Среди данных препаратов значительное внимание уделяется метаболитическим препаратам, включающимся в метаболизм нервной ткани в качестве коферментов, субстратов и иных компонентов метаболизма, что позволяет снизить интенсивность метаболитических расстройств, вовлеченных в патогенез диабетической полинейропатии [15, 23]. К данной категории препаратов относятся альфа-липоевая (тиоктовая) кислота [1], препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин), никотинамид, различные другие метаболиты (трифосаденина динатрия тригидрат), коферменты (такие как кокарбоксилаза), а также их сочетания [23]. Применение витаминов группы В является особенно патогенетически обоснованным, так как данная группа веществ обладает существенным нейротропным действием [10]. Витамины группы В получили большое распространение при терапии нарушений функции периферических вегетативных нервных волокон, для замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болево-

го синдрома при различных поражениях нервной системы. Эффективность метаболитической терапии ДПН в отношении негативной неврологической симптоматики (снижение чувствительности, силы мышц ног, и т.д.), позитивной симптоматики (парестезии, ощущения боли и жжения) и объективных электрофизиологических показателей подтверждены многочисленными исследованиями [7, 10, 12, 14, 15, 17]. Тем не менее, несмотря на привлекательность данных препаратов и их высокое распространение в клинической практике, объём данных, позволяющих судить о сравнительных фармакоэкономических характеристиках данных препаратов, остаётся недостаточным. В свете важности данной проблемы и ввиду появления нового клинического исследования сравнительной эффективности одного из таких препаратов [32] (комбинированного препарата Кокарнит, включающего в себя трифосаденин динатрия тригидрат, кокарбоксилазу, цианокобаламин и никотинамид), было выполнено настоящее фармакоэкономическое исследование.

Цель исследования

Целью настоящего фармакоэкономического исследования является оценка сравнительных фармакоэкономических характеристик препарата Кокарнит, компонентов препарата Кокарнит, закупленных и введенных отдельно, и препарата Мильгамма в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Задачи исследования

- На основании анализа результатов клинических исследований определить критерии и показатели клинической эффективности.
- Оценить совокупную стоимость применения сравниваемых медицинских технологий.
- Определить связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
- Оценить эффективность и полезность затрат при использовании препарата Кокарнит, препарата Мильгамма, а также отдельно закупленных и введенных компонентов препарата Кокарнит.
- Оценить фармакоэкономическую целесообразность применения данных медицинских технологий.
- Оценить показатели влияния сравниваемых медицинских технологий на бюджет.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [25].

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2015 гг., посвящённых РККИ и мета-анализам по применению препарата Кокарнит, препарата Мильгамма, либо их компонентов для лечения диабетической полинейропатии. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «diabetes», «polyneuropathy», «Milgamma», «nicotinamide», «cyanocobalamin», «pharmacoeconomics», «cocarboxylase», «neuropathy», «cost-effectiveness analysis», «cost-utility analysis», «budget impact analysis» и др.

Целевой популяцией являются вновь диагностированные пациенты старше 18 лет, страдающие различными формами диабетической полинейропатии.

Перспектива анализа: с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации (плательщик — ТФОМС).

Целевая аудитория: хирурги, невропатологи, эндокринологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, главные специалисты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. В качестве временного горизонта моделирования было решено использовать горизонт в 3 года, ввиду того, что данный срок соответствует плановому периоду при проектировании Федерального бюджета Российской Федерации [30].

Препараты сравнения. В качестве препаратов сравнения выступал препарат Мильгамма, получивший существенное распространение в российской практике [17], а также компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно.

Кокарнит назначался внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 мл на протяжении 9 дней.

В случае использования терапевтической стратегии с отдельными препаратами пропорциональная дозировка отдельных компонентов, кратность введения и длительность лечения были строго аналогичны таковым для Кокарнита.

Мильгамма назначалась внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 мл на протяжении 9 дней.

Повторное лечение назначалось в случае утраты результата с позиции качества жизни.

Источники данных об эффективности. На настоящий момент доступно открытое, сравнительное, контролируемое рандомизированное исследование, осуществляющее прямое сравнение исследуемых медицинских технологий (Кокарнита и Мильгаммы), в отношении их эффективности, безопасности и переносимости. Авторами не было обнаружено других исследований, позволяющих в полном объёме осуществить прямое или не прямое сравнение клинических показателей данных препаратов (в качестве комбинаций или отдельно).

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия эффективности использовалась динамика отрицательной нейропатической симптоматики по шкале NISLL, однако, поскольку имеющиеся источники указывают на отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми технологиями по данному (и другим) клиническим показателям, дальнейший анализ проводился на основании показателей качества жизни, поскольку между препаратами Мильгамма и Кокарнит имеются статистически значимые различия на подшкале Emotional Role Functioning опросника SF-36.

Критерии полезности. Изначально, данные о полезности применения препарата Мильгамма и препарата Кокарнит, имеющиеся в [32], были основаны на шкале оценки качества жизни по опроснику SF-36. Данная шкала не позволяет рассчитать показатели QALY, однако имеется алгоритм мэппинга для перевода данных SF-36 в QALY [2], хорошо зарекомендовавший себя в международной медицинской практике [6, 9]. С помощью этого алгоритма на основании статистически значимых отличий показателей по опроснику SF-36 между пациентами, получавшими Мильгамму, и пациентами, получавшими Кокарнит, были получены значения QALY для данных групп пациентов.

Обзор модели. Для проведения расчётов была спроектирована Марковская модель (рис. 1), представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами включённых в модель параметров. Модель была разработана в соответствии с существующими представлениями о математическом моделировании биологических и медицинских процессов и включала коррекцию полуциклов [11].

Моделированию подлежали три симулируемых когорты пациентов, а именно когорта пациентов получающих Кокарнит, когорта пациентов, получающая Мильгамму, и когорта, получающая компоненты препарата Кокарнит (закупленные отдельно). В каждой симулируемой когорте было 1 000 пациентов.

В данной модели временной горизонт был разбит на циклы продолжительностью в одну неделю, что является практичным с точки зрения отслеживания динамики изменения состояния пациентов и назначения медицинских процедур. Модель предполагала, что в начале лечения (в течении первых трёх циклов) проводятся интенсивные диагностические мероприятия в соответствии со стандартом. В дальнейшем, производится лечение и мониторинг. На основании данных исследования SYDNEY [1] было установлено, что для пациентов с ДПН характерна утрата



Рис. 1. Обзор Марковской модели

эффекта лечения, при этом темпы утраты эффекта составляют 1,24% в неделю (при этом в среднем одну неделю после окончания курса лечения пациент не демонстрирует ухудшения состояния).

Данное обстоятельство было учтено при моделировании динамики состояния пациентов. Считалось, что после того как показатели качества жизни вернутся к исходным значениям (что тождественно полному рецидиву и возобновлению жалоб) пациенты получают повторный курс лечения. Модель не имела абсорбирующих состояний и не предполагала полной стойкой ремиссии, а также смертности (так как смертность пациентов с сахарным диабетом существенно выходит за рамки данного исследования).

Ключевые допущения модели

- Модель не учитывает смертность.
- Предполагается, что эффект лечения не достигает стойкой ремиссии, и с течением времени состояние пациентов прошедших лечение снова начинает ухудшаться.
- Темпы ухудшения состояния пациентов соответствуют таковым полученным в исследовании SYDNEY (данное исследование не включало сравниваемые препараты) [1].
- Процессы, обуславливающие немедицинские и косвенные немедицинские затраты (утрата и/или восстановление трудоспособности и т.д.) выходят за рамки моделируемых процессов (т.к. зачастую в большей степени зависят от терапии самого сахарного диабета).

Стоимость препаратов сравнения и «фоновой»

терапии. При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, использовались следующие источники информации:

- при определении стоимости препаратов сравнения использовались средние цены информационной службы www.aptekamos.ru [22], за исключением когорты, получающей компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно (поскольку цианокобаламин и никотинамид входят в ЖНВЛП, для этих компонентов использовалась наименьшая цена из Государственного реестра предельных отпускных цен [19] в расчёте за миллиграмм. Для остальных использовались данные IMS Россия [16] и информационной службы www.aptekamos.ru [22]);
- поскольку данные о цене некоторых из препаратов, используемых в рамках вспомогательной терапии в соответствии со Стандартом отсутствуют в Государственном реестре предельных отпускных цен [19], при оценке стоимости данной группы препаратов использовалась средняя цена по данным информационной службы www.aptekamos.ru (в расчёте за миллиграмм) [22].

Анализ прямых медицинских затрат был осуществлён в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [28].

При оценке стоимости вмешательств, перечисленных в данном стандарте, включая диагностические мероприятия, медицинские процедуры, уход

медицинского персонала, лабораторные анализы, профилактические и физиотерапевтические процедуры были использованы тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы (МГФОМС) на 2016 год [29]. Однако, поскольку ряд физиотерапевтических мероприятий, установленных Стандартом, не описан в данном Тарифном соглашении и его приложениях, был также использован Прейскурант платных услуг, оказываемых в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» на 2016 г. [26].

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) оценивался с помощью расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY (Quality Adjusted Life Years / добавленные года качественной жизни с поправкой на её качество) с помощью конверсии показателей опросника SF-36 в показатели QALY. Данное преобразование, как было описано выше, выполнялось с использованием принятого в международной практике мэппинга:

$$QALY = (\alpha \times PF + \beta \times RP + \gamma \times RE + \delta \times BP + \epsilon \times GH + \zeta \times VT + \eta \times MH + \theta \times SF)$$

где буквы греческого алфавита заменены на конверсионные коэффициенты из R.Ara et. al. [2], а латинские буквы на показатели подшкал опросника SF-36 [32].

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [18, 31]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где: DC — прямые медицинские затраты;

Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Анализ минимизации затрат (Cost-minimization Analysis / CMA) применяется в тех случаях, когда все показатели (эффективность, безопасность, полезность) между сравниваемыми медицинскими технологиями равны [18, 33]. Таким образом, в рамках данного исследования CMA применялся только для сравнения симулируемой группы, получавшей препарат Кокарнит, с симулируемой группой, получавшей компоненты препарата Кокарнит закупленные отдельно, поскольку в данном случае как показатели эффективности, так и показатели полезности между когортами равны.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [18]:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где: CMA — показатель разницы затрат;

DC₁ — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;

DC₂ — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

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

Также в качестве дополнительных анализов чувствительности был произведён перерасчёт всех показателей с использованием доступных тарифов по стационарной медицинской помощи с использованием клинико-статистических групп (КСГ) [27] по профилю «Медицинская нейрореабилитация» в контексте ТФОМС Вологодской области [21].

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для преодоления формальных ограничений, свойственных CUA-анализу, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (WTP — willingness-to-pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за положительное изменение результатов лечения (например, сохранение дополнительного года качественной жизни), рассчитанный как размер трёхкратного внутреннего валового продукта на душу населения [18, 33]. В РФ в 2015 г. WTP составлял: 80 804 300 млн руб. [24] ÷ 146 267 288 человек = 552 442 руб./чел./год × 3 = 1 657 326 руб./год.

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

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке BIA расчёт проводился с учётом данных о распространённости диабетической полинейропатии с учётом превалентности СД I, СД II и различий частоты возникновения ДПН в зависимости от типа сахарного диабета [20].

Данные о затратах на лечение пациента, полученные в контексте CMA, были экстраполированы на популяцию в 100 тыс человек с учётом вышеперечисленных эпидемиологических соображений для ко-

горты, получающей Кокарнит, а также для когорты получающей компоненты препарата Кокарнит, закупленные отдельно. После этого был осуществлён расчёт, направленный на установление медицинской технологии, связанной с наименьшими затратами бюджетных средств и оценке размера полученной экономии.

Временной горизонт анализа BIA составил 3 года.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, лекарственных препаратов и QALY проводилось в соответствии с методологией, принятой Всемирной организацией здравоохранения [8] по ставке в 5% в год [25].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2016 г., производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CMA, CUR и экономии затрат бюджета.

Результаты исследования

Анализ стоимости препаратов

Для каждой из медицинских технологий была рассчитана курсовая стоимость (на 1 курс продолжительностью 9 дней, две недели в контексте модели), которая приведена в табл. 1.

Таблица 1

Стоимость сравниваемых медицинских технологий

Длительность терапии	Кокарнит	Мильгамма	Кокарнит, компоненты отдельно
Первая неделя, руб.	1 746,8	470,6	3 126,3
Вторая неделя, руб.	499,1	134,5	893,2

Анализ прямых медицинских затрат

Расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе действующих Стандартов и доступной информации о стоимости процедур [26, 28, 29]. При этом, как было указано выше, пациенты изначально получали дополнительный объём помощи на момент начала лечения и в последующем продолжают получать мониторинг, а также полный объём установленной Стандартом медицинской и реабилитационной помощи.

Затраты на исходную диагностику приведены в табл. 2 (расчёт на 1 неделю), на мониторинг — в табл. 3 (расчёт на 1 неделю).

Обобщённые затраты на вспомогательную фармакотерапию и реабилитацию (включая приёмы медицинских специалистов в контексте реабилитации) приведены в табл. 4 и 5, соответственно.

Анализ полезности затрат

На основании данных моделирования по методологии, описанной выше, был получен индекс дисконтированного кумулятивного QALY для каждой из моделируемых групп, который использовался для осуществления анализа полезности затрат (табл. 6).

Как видно из табл. 6, применение препарата Кокарнит сопряжено с несколько большими затратами, однако также обеспечивает более высокое качество жизни пациентов.

Препарат Кокарнит имеет меньшее значение показателя CUR, а, следовательно, превосходит препарат Мильгамма.

При расчёте показателя ICUR (отражающего затраты на одну добавленную единицу полезности, т.е. один добавленный год жизни) результат составил 208 878,71 руб. на симулируемую группу в 1 000 человек за 3 года, что равно всего лишь 208,88 руб. на 1 пациента за один добавленный год качественной жизни.

Оценка фармакоэкономической целесообразности

На основании вышеприведённых данных был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности.

Как видно из табл. 7, оба препарата привлекательны с позиции системы лекарственного возмещения (CUR обоих существенно меньше порога готовности платить, равно как и ICUR Кокарнита), однако Кокарнит обладает несколько большим значением соотношения WTP/CUR, что отражает более высокую фармакоэкономическую целесообразность использования данного препарата.

Анализ минимизации затрат

Данный анализ выполнялся при сравнении фармакоэкономических свойств препарата Кокарнит с терапевтической стратегией, когда действующие вещества препарата закупаются и вводятся отдельно (при этом эффективность, безопасность и полезность препаратов являются принципиально равными). Полученные результаты представлены в табл. 8.

Значительное отрицательное значение показателя CMA указывает на превосходство применения комбинированного препарата Кокарнит над терапевтической стратегией, предполагающей отдельную закупку и введение компонентов.

Анализ «влияния на бюджет»

На основании полученных в ходе моделирования данных о прямых медицинских затратах при применении исследуемых медицинских технологий был произведён расчёт бюджетного бремени на одного пациента в день для препарата Кокарнит, а также для терапевтической стратегии, предполагающей отдельную закупку и введение компонентов.

Таблица 2

Затраты на диагностику заболевания и подбор терапии

Наименование медицинской услуги	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения	Цена, руб.	ИТОГО, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста				
Приём (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0,8	1	81,67	65,336
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1	111,7	111,7
Приём (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный	0,3	1	115,8	34,74
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,6	1	108,22	64,932
Приём (осмотр, консультация) врача — травматолога-ортопеда первичный	0,05	1	89,89	4,4945
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,8	1	61,61	49,288
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный	1	1	59,22	59,22
Приём (осмотр, консультация) врача-рефлексотерапевта первичный	0,7	1	131,84	92,288
Приём (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,2	1	55,87	11,174
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1	111,77	111,77
Лабораторные методы исследования				
Оценка гематокрита	1	1	79,65	79,65
Исследование уровня глюкозы в крови	1	6	36,54	219,24
Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1	450	450
Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1	1	61,25	61,25
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1	1	18,72	18,72
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1	61,25	61,25
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1	61,25	61,25
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1	265	265
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	64,33	64,33
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
Инструментальные методы исследования				
Электромиография игольчатыми электродами (одна мышца)	0,1	3	328,11	98,433
Электронейромиография стимуляционная одного нерва	1	3	632,67	1898,01
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1	122,32	122,32
Регистрация электрокардиограммы	1	1	89,18	89,18
			ИТОГО	4247,156
Расчётное количество дней в стандарте	21			
Итого в расчёте на неделю, руб.				1415,72

Таблица 3

Затраты на мониторинг состояния пациентов

Наименование медицинской услуги	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения	Цена, руб.	ИТОГО, руб.
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста				
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога	1	1	111,7	111,7
Приём (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга	0,3	1	115,8	34,74
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта	0,6	1	108,22	64,932
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики	1	1	59,22	59,22
Приём (осмотр, консультация) врача-хирурга	0,2	1	55,87	11,174
Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	1	1	111,77	111,77
Лабораторные методы исследования				
Оценка гематокрита	1	1	79,65	79,65
Исследование уровня глюкозы в крови	1	6	36,54	219,24
Общий (клинический) анализ крови развёрнутый	1	1	265	265
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1	64,33	64,33
Анализ мочи общий	1	1	153,58	153,58
Инструментальные методы исследования				
Электромиография игольчатыми электродами (одна мышца)	0,1	3	328,11	98,433
Электронейромиография стимуляционная одного нерва	1	3	632,67	1898,01
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1	122,32	122,32
Регистрация электрокардиограммы	1	1	89,18	89,18
			ИТОГО	3383,279
В расчёте на неделю, руб.				1127,7

Таблица 4

Обобщённые затраты на фармакотерапию по Стандарту (за исключением препаратов сравнения и их компонентов)

Классификация АТХ	Наименование	Усреднённый показатель частоты предоставления	ССД	Цена за ед (мг), руб.	Итого, руб.
Другие витаминные препараты					
	Пиридоксин	0,1	50	0,158	7,9
Прочие гематологические средства					
	Актовегин	0,4	2000	0,441	3528
Производные пурина					
	Пентоксифиллин	0,1	400	0,136	108,8
Производные уксусной кислоты и родственные соединения					
	Кеторолак	0,3	60	0,115	10,35
	Диклофенак	0,3	150	0,0112	5,04
	Индометацин	0,3	75	0,0488	10,98
Оксикамы					
	Мелоксикам	0,4	10	0,92333	36,9333
	Пироксикам	0,4	20	0,67333	53,8664
	Лорноксикам	0,4	8	0,49999	15,9997

Таблица 4 (продолжение)

Обобщённые затраты на фармакотерапию по Стандарту (за исключением препаратов сравнения и их компонентов)

Классификация АТХ	Наименование	Усреднённый показатель частоты предоставления	ССД	Цена за ед (мг), руб.	Итого, руб.
Производные пропионовой кислоты					
	Напроксен	0,3	250	0,00746	5,595
	Кетопрофен	0,3	200	0,074	44,4
	Ибупрофен	0,3	600	0,0051	9,18
Коксибы					
	Целекоксиб	0,05	200	0,106	10,6
Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты					
	Нимесулид	0,1	100	0,207	20,7
Анальгетики со смешанным механизмом действия					
	Трамадол	0,1	100	0,105	10,5
Производные бензодиазепа					
	Клоназепам	0,1	1,5	0,044	0,066
Производные карбоксиамида					
	Карбамазепин	0,1	600	0,025	30
Другие противоэпилептические препараты					
	Габапентин	0,5	900	0,01855	166,95
	Прегабалин	0,5	300	0,0112	33,6
	Топирамат	0,5	100	0,5357	535,7
Производные бензодиазепа					
	Диазепам	0,05	5	0,067	0,08375
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов					
	Амитриптилин	0,3	150	0,5444	489,96
	Имипрамин	0,3	150	0,162	145,8
	Кломипрамин	0,3	150	0,15	135
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина					
	Пароксетин	0,15	20	0,09	5,4
	Циталопрам	0,15	40	0,105	12,6
Другие антидепрессанты					
	Дулоксетин	0,2	60	0,002	0,48
	Тразодон	0,2	100	0,085	35,7
	Венлафаксин	0,2	75	0,07	22,05
	Агомелатин	0,2	25	0,0992	10,416
Антихолинэстеразные средства					
	Галантамин	0,3	15	8,125	731,25
Антихолинэстеразные средства					
	Ипидакрин	0,5	80	9,12	7296
	Неостигмина метилсульфат	0,5	1	0,76	3,8
				ИТОГО	13483,2
Расчётное количество дней в стандарте	21				
Итого в расчёте на неделю, руб.					4 494,41

Таблица 5

Обобщённые затраты на реабилитации

Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врачей-специалистов	6 124,86
Лабораторные методы исследования	1 195,89
Инструментальные методы исследования	6 713,75
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	3 8840
ИТОГО, руб.	5 2874,50
Расчётное количество дней в стандарте	21
Итого в расчёте на неделю, руб.	17 626,94

Таблица 6

Результаты анализа полезности затрат

Показатели	Кокарнит	Мильгамма
Затраты (на популяцию за 3 года), руб.	3 194 288 528,30	3 191 742 569,15
QALY (на популяцию за 3 года)	1 927,72	1 915,54
CUR (на популяцию за 3 года), руб.	1 657 025,86	1 666 240,53
ICUR (на популяцию за 3 года), руб.	208 878,71	-
ICUR на 1 пациента, руб.	208,88	-

Таблица 7

Результаты анализа фармакоэкономической целесообразности

Показатели	Кокарнит	Мильгамма
WTP, руб.	1 657 326	
Затраты (на 1 пациента в год), руб.	1 064 762,8	1 063 914,1
CUR (на 1 пациента в год), руб.	552,34	555,41
WTP/CUR	3 000	2 983
ICUR на 1 пациента, руб.	208,88	-

Таблица 8

Результаты анализа минимизации затрат

Затраты	Сумма
Прямые медицинские затраты Кокарнит, руб.	3 194 288 528,3
Прямые медицинские затраты компоненты Кокарнита (закуплены и введены отдельно), руб.	3 197 040 610,8
Показатель СМА Кокарнит, руб	-2 752 082,6

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Итого
Пациентов с полинейропатией и СД II (на 100 000 населения)	441
Пациентов с полинейропатией и СД I (на 100 000 населения)	88
Итого пациентов с полинейропатией (на 100 000 населения)	530
Сценарий Кокарнит, год, руб.	564 324 307
Сценарий компоненты Кокарнита (закуплены и введены отдельно), руб.	564 810 508
Сценарий Кокарнит, 3 года, с дисконтированием, руб.	1 692 972 920
Сценарий компоненты Кокарнита 3 года (закуплены и введены отдельно), с дисконтированием, руб	1 694 431 523
Разница сценариев (снижение бюджетного бремени, отрицательное значение — экономия при применении Кокарнита), руб.	-1 458 603

Далее была произведена экстраполяция этих затрат на 100 000 населения РФ с учётом превалентности сахарного диабета I и II типов и сравнительной вероятности развития полинейропатии у пациентов с СД I и СД II типа (табл. 9) [20].

Как видно из табл. 9, применение Кокарнита в виде комбинированного препарата обеспечивает экономию бюджетных средств, равную 1 458 603 руб.

Анализ чувствительности

Для подтверждения устойчивости полученного результата к изменениям параметров рыночной среды был осуществлён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена Кокарнита поднималась с шагом в +5% с повторным расчётом всех выполненных анализов, до достижения порога в +25% относительно исходной цены.

Выполненный анализ чувствительности подтвердил робастность результатов в отношении анализов BIA, CUA и CMA при повышении цены до 25% включительно.

В качестве вспомогательного анализа чувствительности было также решено повторить расчёты используя допущение об использовании доступных Тарифов по стационарной медицинской помощи с использованием КСГ [27] по профилю «Медицинская нейрореабилитация» в контексте ТФОМС Вологодской области [21].

Хотя это не оказало существенного влияния на относительные фармакоэкономические свойства исследуемых медицинских технологий (превосходство Кокарнита в CMA, CUA и BIA, установленное в рамках базового сценария, сохранилось), было выявлено сокращение абсолютного значения прямых медицинских затрат (за 3 года на 1000 симулируемых пациентов) на 67,0% для препарата Кокарнит и 67,1% для препарата Мильгамма (что в абсолютном выражении составляет 2 141 099 319 руб. и 141 099 319 руб. на 1 000 пациентов за 3 года, соответственно). Таким образом, использование КСГ в данной модели было ассоциировано с существенным уменьшением абсолютных прямых затрат для всех исследуемых терапевтических альтернатив и сохранением превосходства Кокарнита во всех выполненных анализах.

Выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения Кокарнита как компонента

терапевтической стратегии при лечении диабетической полинейропатии показывают, что:

- Кокарнит имеет большее влияние на качество жизни (связан с большим абсолютным числом сохранённых лет качественной жизни);
- Кокарнит превосходит альтернативы в рамках анализа полезности затрат;
- применение Кокарнита вместо терапевтических стратегий, предполагающих раздельное введение соответствующих компонентов, сопряжено с существенным уменьшением бюджетного бремени — экономия затрат составляет 1,45 млн рублей за 3 года на 1 000 пролеченных больных (что составляет 486 201 руб. в год);
- как Кокарнит, так и Мильгамма могут быть использованы в рамках системы лекарственного возмещения в РФ, однако привлекательность Кокарнита несколько выше;
- препарат Кокарнит является фармакоэкономически целесообразным при терапии ДПН и может быть рекомендован для лечения данной патологии в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

На настоящий момент имеется ограниченное число клинических исследований, посвящённых затронутому в данной работе препаратам, и хотя имеющиеся данные представляют собой прямое сравнение данных лекарственных средств в условиях Российской Федерации и, следовательно, высоко релевантны, для более точной оценки фармакоэкономических (равно как и клинических) свойств этих препаратов рекомендуется проведение большего числа клинических исследований, посвящённых данной тематике.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «ТРОКАС ФАРМА», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Litchy W.J., Low P.A., Kozlova N., Nehrlich D., Novosadova M., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid. The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 770—776.
2. Ara R., Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008; 11: 1131—1143.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813—820.

4. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21: 976—982.
5. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (6): 869—80.
6. Freemantle N., Evans M., Christensen T., Wolden M.L., Bjorner J.B. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 564—571.
7. Jermendy G. The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy. *Medicuc Universalis.* 1995; 217—220.
8. Jos C. M. Mossink, M.Sc., M.I.M. Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. Geneva. WHO, 2002.
9. Kim S.H., Kim S.O., Lee S., Jo M. W. Deriving a mapping algorithm for converting SF-36 scores to EQ-5D utility score in a Korean population. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2014; 12: 145.
10. Mehta R., Shangari N., O'Braen P.J. Preventing cell death induced by carbonil stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52: 3: 379—385.
11. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. 2008, The MIT Press.
12. Stevens M.J., Li F., Drel V.R., Abatan O.I., Kim H., Burnett D., Larkin D., Obrosova I.G. Nicotinamide Reverses Neurological and Neurovascular Deficits in Streptozotocin Diabetic Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* January 1, 2007; 320 (1): 458—464.
13. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977—86.
14. Trammell S.A.J., Weidemann B.J., Chadda A. et al. Nicotinamide riboside opposes type 2 diabetes and neuropathy in mice. *Scientific Reports.* 2016; 6: 26933: 1—7.
15. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care.* 2008; 31: Suppl 2: S255—S261.
16. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2015 г. — сентябрь 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 12.08.2016).
17. Балаболкин М. Применение препарата «Мильгамма» в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М.: 2002 г. Медпрактика-М.
18. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М. 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
19. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
20. Дедов, И.И., Шестакова, М.Б., Викулова, О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет.* 2015; 18 (3): 5—22.
21. Изменения в Тарифное соглашение по оплате медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования Вологодской области на 2016 год (Комиссия от 29.09.2016 г.) с Приложениями.
22. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 11.08.2016).
23. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений. *РМЖ.* 2002; 10: 17.
24. Национальные счета, 2014—2015 гг. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
25. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104. (дата обращения: 21.09.2015).
26. Прейскурант платных услуг, оказываемых в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» на 2016 год (Приложение №1 к приказу директора ФГБУ «РНИЦ МРиК» Минздрава России от 27.06.2016 №97)
27. Семенов В.Ю., Самородская И.В. Оценка затрат: стандарты медицинской помощи и клинико-статистические группы. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014; 6: 35—40.
28. Стандарт специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Утверждён приказом МЗ РФ № 262 от 7 апреля 2005 г
29. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год от 25.12.2015 с приложениями [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 12.06.2016).
30. Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. N 384-ФЗ «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»
31. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арипина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: 2011.
32. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Кокарнит, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения в терапии диабетической полинейропатии. Открытое, сравнительное, контролируемое рандомизированное исследование. Данные публикуются. [Электронный ресурс] URL: <http://www.?????.ru>. (дата обращения: 12.11.2016).
33. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003; 64.

Фармакоэкономический анализ применения сертиндола для поддерживающей терапии больных шизофренией

Крысанов И.С.¹, Ермакова В.Ю.²

¹ — ГБОУ ВПО Медицинский институт усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва

² — ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Резюме. Выполнен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» и сравнительный анализ влияния на бюджет лекарственного препарата из группы атипичных антипсихотиков для лечения шизофрении — сертиндола в сравнении с кветиапином и палипериδοном. Проведена оценка эффективности терапии по частоте повторных госпитализаций больных на фоне проводимого лечения на амбулаторной ступени оказания помощи больным. Рассчитаны затраты на годовую терапию больных шизофренией в амбулаторных условиях, затраты на повторную госпитализацию больных и суммарные затраты в расчёте на 1 пациента и целевую когорту больных.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, анализ затраты-эффективность, анализ влияния на бюджет, атипичные антипсихотики, шизофрения, сертиндол, частота повторных госпитализаций

A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia

Krysanov I.S.¹, Ermakova V.Yu.²

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

² — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. We conduct a comparative cost-effectiveness and budget impact analysis of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia — sertindole versus quetiapine, paliperidone. The primary outcome of interest was rehospitalization rates. The cost of the annual treatment of patients with schizophrenia in the outpatient setting was calculated, costs of hospital readmission and total costs.

Keywords: pharmacoeconomics analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, atypical antipsychotics, schizophrenia, sertindole, rehospitalization rate

Автор, ответственный за переписку:

Крысанов Иван Сергеевич — к.ф.н., ГБОУ ВПО Медицинский институт усовершенствования врачей МГУПП, г. Москва; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Введение

В международной практике принято считать, что заболеваемость шизофренией неизменна в разные временные промежутки и в разных странах по причине тесной связи заболевания с наследственностью [4]. Однако в Российской Федерации (РФ), согласно данным государственной статистики, общее число больных шизофренией, обратившихся за помощью в психоневрологические диспансеры, в 2015 г. составило 562 852 чел., что несколько ниже показателя 2000 г. (593 407 чел.) [8]; в относительных показате-

лях распространённость шизофрении за 15-летний период также снизилась незначительно — на 6%: с 410,7/100 000 чел. (2000 г.) до 384,8/100 000 чел. (2015 г.) [8], что может быть связано с истинным снижением заболеваемости и/или изменением её структуры, изменением диагностических критериев, а также снижением доступности медицинской помощи и уменьшением выявляемости болезней [4]. Также отмечается, что количество лиц, находящихся под диспансерным наблюдением снижается за счёт роста замещающей его консультативной помощи, при этом общий контингент людей, обращающихся в

психоневрологические диспансеры (ПНД), за 20 лет, напротив, возрос с 4,3 до 4,5/100 000 населения [8].

Лечение шизофрении было и остаётся достаточно высокзатратным [2, 3], т.к. больные требуют длительного комплексного лечения, основой которого являются антипсихотические средства (АПС) [1–3, 5, 6, 11]. В последнее время отмечается появление новых АПС, лекарственных препаратов второго поколения, атипичных антипсихотиков (например, сертиндол, кветиапин, палиперидон и др.), которые обладают лучшим профилем безопасности по сравнению с препаратами первого поколения (например, галоперидол), типичными антипсихотиками, но в целом сопоставимы по эффективности между собой [13, 16]. Так, согласно российским стандартам лечения больных шизофренией, сертиндол рекомендован к применению при амбулаторном лечении больных шизофренией в острой фазе заболевания и с затяжным течением болезни при обострениях [9, 10]. Ввиду высокой стоимости атипичных АПС в сравнении с типичными АПС [23], актуальным является проведение исследований, направленных на изучение экономической эффективности АПС второго поколения, а также оценки экономических последствий от их внедрения в практику здравоохранения (РФ) [2, 3, 6].

Цель исследования

Провести сравнительный фармакоэкономический анализ антипсихотических лекарственных препаратов 2-го поколения (атипичных АПС): сертиндола (SRT) — Сердолек® в сравнении с кветиапином (QTP) — Сероквель® и палиперидоном (PAL) — Инвега®.

Задачи исследования

1. Провести поиск и проанализировать научные публикации по оценке эффективности и безопасности терапии сертиндолем в сравнении с кветиапином и палиперидоном.
2. Оценить прямые затраты на лекарственную терапию больных шизофренией.
3. Оценить прямые затраты на купирование обострений шизофрении в стационаре.
4. Провести фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» и оценить влияние на бюджет исследуемых препаратов.
5. Провести анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных данных.

Методика исследования

В доступных источниках: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Elibrary.ru был проведён поиск и отбор работ по сравнению эффективности и безопасно-

сти использования сертиндола для лечения шизофрении у целевой популяции (терапия больных с первым эпизодом и(или) поддерживающая фармакотерапия и(или) фармакотерапия резистентной шизофрении). Поиск проводился по ключевым словам для зарубежных баз данных: [sertindole AND schizophrenia AND quetiapine AND paliperidone] и в библиотеке Elibrary.ru: [сертиндол(-а) и шизофрения(-ии)]. Глубина поиска составила 10 лет. Дальнейший отбор публикаций научных исследований для последующего фармакоэкономического анализа проводился по следующим критериям включения: в исследовании описана эффективность терапии шизофрении по числу повторных госпитализаций для сертиндола, кветиапина, палиперидона, длительность терапии не менее 6 месяцев, амбулаторная ступень оказания помощи. Критериями исключения являлись: одинаковые исследования, найденных в разных базах данных; работы, не относящихся к проблеме лечения шизофрении; исследования на животных; исследования, посвящённые изучению лекарственной формы препарата; исследования, не содержащие сравнения с кветиапином или палиперидоном.

Эффективность терапии оценивалась по частоте повторных госпитализаций пациентов на фоне терапии по причине обострения заболевания. Расчёт частоты повторных госпитализаций производился по формуле:

$$(\text{Risk}_{\text{повторная госпитализация}}) = \frac{\text{Кол-во повторно госпитализированных больных}}{\text{Объём исследуемой выборки, N}}$$

Следующий этап включал расчёт затрат и проведение фармакоэкономического исследования. Ввиду того, что лекарственные препараты для терапии шизофрении применяются длительно, то и эффективность, и затраты оценивались на год терапии [3, 6, 13]. Тактика ведения амбулаторных больных шизофренией в РФ [5, 6, 11] предполагает назначение лекарственных препаратов в средних поддерживающих дозах (ПД) (табл. 1).

Таблица 1

Тактика лечения больных шизофренией в российской практике [6, 11]

Торговое наименование	МНН	Лекарственная форма	Поддерживающая доза, мг/сут.
Сердолек®	сертиндол	табл.	16
Сероквель®	кветиапин	табл.	500
Инвега®	палиперидон	табл.	9

Примечание: МНН — международное непатентованное название

Средняя ПД сертиндола составляет около 16 мг [5, 6, 11], в исследовании Гуровича И.Я. и соавт. — $13,7 \pm 5,5$ мг/сут. [3], средняя ПД сероквелля, согласно российским рекомендациям [5, 11] и протоколам лечения больных [9, 10], составляет 500 мг, хотя

в зарубежной практике используются иные режимы дозирования: сероквель назначается в дозировке 400 мг на госпитальном этапе оказания помощи, в дозировке 300 мг — на амбулаторной ступени [13]. Средняя поддерживающая доза палиперидона составила 9 мг [11].

Средняя стоимость терапии на 1 больного за период наблюдения была рассчитана на основании средневзвешенных цен (медиана) на исследуемые лекарственные препараты (табл. 2). Цены за упаковку для исследуемых препаратов были предоставлены информационным фармацевтическим порталом «Фарминдекс» — дата обращения — январь 2017 г. (адрес доступа — <http://www.pharmindex.ru/>).

Таблица 2

Средневзвешенная стоимость (медиана)
за 1 мг действующего вещества

Торговое наименование	МНН	Средняя стоимость 1 мг*, руб.
Сердолект®	сертиндол	16,58
Сероквель®	кветиапин	0,56
Инвега®	палиперидон	42,68

Примечание: * — в расчётах использовались неокруглённые значения; МНН — международное непатентованное название

На основе Федеральной Программы государственных гарантий (ПГГ) [7] на 2017 г. были определены прямые медицинские затраты на повторную госпитализацию больных при неэффективной поддерживающей терапии. Средний норматив финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи за счёт соответствующих средств (психиатрия финансируется из средств территориальных бюджетов) составил 69 276,80 руб. на 1 законченный случай госпитализации.

Оценка влияния на бюджет проводилась для целевой выборки больных, которая составила 140 713 чел. и была рассчитана из общего числа больных шизофренией, обратившихся за консультативно-лечебной помощью в 2015 г. (562 852 чел.) [8], с учётом частоты назначения сертиндола, согласно стандартам оказания помощи больным шизофренией на амбулаторной ступени лечения — 0,25 [9, 10].

По результатам фармакоэкономического исследования был проведён однофакторный анализ чувствительности (рис. 1).

Анализ чувствительности результатов исследования включал последовательное изменение следующих переменных: сценарий 1, 2, 3 — изменение средневзвешенной цены за 1 мг лекарственного препарата Сердолект® +5%; +10%; +20%, соответственно; сценарий 4, 5 — изменение стоимости госпитализации ±20% соответственно; сценарий 6 и 7 — изменение режима дозирования кветиапина — 400 мг/сут.; 300 мг/сут., соответственно.

Результаты

По результатам поиска публикаций в базе данных PubMed было найдено 106 публикаций, в базе данных EMBASE — 810 с последующим сужением критериев поиска по ключевым словам [sertindole AND schizophrenia AND quetiapine AND paliperidone] — 518 публикаций, в базе данных Cochrane Library — 10 публикаций, Elibrary.ru — 40 публикаций. Таким образом, было проанализировано 674 ссылки. Далее проводился отбор публикаций, соответствующих тематике исследования, с учётом критериев включения и исключения, предпочтение отдавалось мета-анализам, систематическим обзорам, рандомизирован-

Сценарий 1	Средневзвешенная цена за 1 мг на ЛП Сердолект (сертиндол) +5%
Сценарий 2	Средневзвешенная цена за 1 мг на ЛП Сердолект (сертиндол) +10%
Сценарий 3	Средневзвешенная цена за 1 мг на ЛП Сердолект (сертиндол) +20%
Сценарий 4	Стоимость госпитализации +20%
Сценарий 5	Стоимость госпитализации -20%
Сценарий 6	Изменение режима дозирования кветиапина — 400 мг/сут.
Сценарий 7	Изменение режима дозирования кветиапина — 300 мг/сут.

Рис. 1. Анализ чувствительности фармакоэкономического исследования применения сертиндола при лечении шизофрении
Примечание: ЛП — лекарственный препарат

ным клиническим исследованиям (РКИ), фармако-экономическим исследованиям, затем клиническим исследованиям без рандомизации (КИ). При анализе публикаций были отобраны 2 мета-анализа: *Taishiro Kishimoto*, 2013 г. [16], в котором проводилась сравнительная оценка АПС первого поколения (галоперидол) и АПС второго поколения (амисульпид, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, зипрасидон) по критерию снижения случаев обострений и повторных госпитализаций, а также мета-анализ *Zhao Y.J. et al.*, 2016 г. [17], в котором проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности длительного лечения шизофрении АПС, в т.ч. представлены данные по частоте повторных госпитализаций для 12-и лекарственных препаратов, включающих кветиапин и палиперидон.

Фармакоэкономическим критерием эффективности была выбрана частота повторных госпитализаций по причине обострений заболевания на фоне проводимой терапии. Частота повторных госпитализаций для кветиапина и палиперидона была рассчитана по данным более позднего мета-анализа *Zhao Y.J. et al.*, 2016 г. [17], в котором обобщены данные 56 РКИ для 12 АПС. Частота повторных госпитализаций для палиперидона в рамках мета-анализа определялась по данным 1 РКИ [15], для кветиапина — 4 РКИ. Для сертиндола частота повторных госпитализаций была рассчитана по мета-анализу *Taishiro Kishimoto*, 2013 г. [16], т.к. в мета-анализ 2016 г. сертиндол не вошёл (табл. 3 и 4).

Для кветиапина были проанализированы 6 РКИ из мета-анализа *Zhao Y.J. et al.*, 2016 г. [17], в 4 были представлены данные по частоте повторных госпи-

тализаций. Средняя частота повторных госпитализаций для кветиапина (QTP) была рассчитана с учётом удельного веса каждого исследования (по числу испытуемых) по формуле:

$$\text{Risk}_{(\text{повторная госпитализация})\text{QTP}} = 6 \times 0,13 + 8 \times 0,097 + 17 \times 0,517 + 23 \times 0,256 = 16,24 \%$$

Полученные значения были экстраполированы на исследуемую выборку больных — 140 713 чел. [8–10] (табл. 5).

Таблица 5

Данные по частоте повторных госпитализаций для исследуемых препаратов

Препараты сравнения	Частота повторных госпитализаций (Risk), %	Число повторных госпитализаций в год*
Сертиндол	2,13	3 015
Кветиапин	16,24	22 986
Палиперидон	2,0	2 831

Примечание: * — для исследуемой выборки больных — 140 713 чел.

Таким образом, расчётная частота повторных госпитализации для кветиапина составила 16,24% (4 РКИ) в год, а риски повторных госпитализаций для сертиндола и палиперидона были в целом сопоставимы: 2,13 и 2,0%, соответственно. Фармакоэкономический анализ включал расчёт прямых затрат на фармакотерапию и прямых затрат на лечение обострений в условиях стационара — случаи повторной госпитализации в течение года.

Результаты экономических расчётов прямых медицинских затрат на лекарственные препараты для лечения шизофрении в расчёте на 1 пациента на курс лечения (1 год) представлены в табл. 6.

Таблица 3

Частота повторных госпитализаций для сертиндола и палиперидона в год [16]

Исследуемый показатель	Сертиндол	Палиперидон
Информация об источнике данных	<i>Taishiro Kishimoto</i> , 2013 [16]	<i>Zhao Y.J. et al.</i> , 2016 [17]
РКИ из мета-анализа, описывающее исследуемый ЛП	<i>Daniel</i> 1998 [12]	<i>Rui</i> 2014 [15]
Длительность РКИ, недель	52	56
Общий объём выборки (N), чел.	94	135
Риск повторной госпитализации (Risk), %	2,13	2,0

Примечание: ЛП — лекарственный препарат

Таблица 4

Оценка частоты повторных госпитализаций для кветиапина [17]

Авторы, год, страна	Длительность, недель	N, чел.	Возраст, лет	Степень	Частота повторных госпитализаций, %	Уд. вес исследования, %
Chen 2010 (Китай)	52	178	24,2	амб.	6	13,0
Deberdt 2008 (США)	24	133	44	амб.	8	9,7
Gaebel 2010 (Европа)	104	710	41,6	н/д	17	51,7
Kahn 2008 (Европа и Израиль)	52	351	26	н/д	23	25,6

Примечание: амб. — амбулаторная степень оказания помощи, н/д — нет данных

Таким образом, терапия сертиндолом является менее затратной относительно 2 препаратов-аналогов — антипсихотиков второго поколения. Так, при сравнении с палиперидоном, терапия сертиндолом дешевле на 43 359 руб. Применение сертиндола также менее затратно относительно кветиапина — разница в расходах на лекарственные препараты составила 5 996 руб. в расчёте на 1 больного на год лечения.

Результаты расчёта прямых медицинских затрат, ассоциированных с обострениями шизофрении, требующими госпитализации, представлены в табл. 7.

Таким образом, применение сертиндола позволяет снизить затраты, ассоциированные с повторной госпитализацией больных ввиду обострения заболевания, по сравнению с кветиапином — в среднем на 9 775 руб. за год в расчёте на 1 больного. Общий уровень расходов на повторную госпитализацию больных при терапии сертиндолом в целом сопоставим с палиперидоном и составил 1 476 руб. и 1 386 руб. в расчёте на 1 больного, соответственно — разница в затратах около 0,5%. Суммарные затраты на лечение больных шизофренией представлены в табл. 8.

Таким образом, общие затраты на терапию больных сертиндолом ниже, чем при лечении альтернативными лекарственными препаратами. Применение сертиндола в качестве препарата выбора позволяет сэкономить от 15 771 руб. до 43 269 руб. по сравнению с кветиапином и палиперидоном, соответственно, в расчёте на 1 больного в год.

Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» применения сертиндола при амбулаторной терапии больных шизофренией представлены в табл. 9.

Анализ «затраты–эффективность» показал, что сертиндол является экономически более эффективным лекарственным препаратом относительно палиперидона (коэффициент затраты/эффективность (CER — затраты на 1 предотвращённую госпитализацию) сертиндола — 100 472 руб. ниже CER кветиапина — 136 226 руб. и палиперидона — 144 491 руб.) При этом, сертиндол обладает лучшей эффективностью по сравнению с кветиапином — число повторных госпитализаций ниже на 14,11% и экономичнее с точки зрения затрат (Δ — 15 771 руб.). Сертиндол несущественно уступает по эффективности палиперидону (Δ — 0,13%), но при этом затраты на лечение практически на треть ниже таковых для палиперидона. Инкрементальный показатель затраты/эффективность (ICER) на 1 предотвращённый случай госпитализации в год для палиперидона составил — 33 283 846 руб., что абсолютно экономически неприемлемо для системы здравоохранения РФ.

Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа влияния на бюджет с точки зрения терапии целевой когорты больных с учётом частоты назначения сертиндола (0,25), согласно протоколам лечения, представлены в табл. 10.

Применение сертиндола (торговое наименование Сердолект®) в качестве препарата выбора для поддерживающей терапии у больных шизофренией на амбулаторной ступени оказания помощи является экономически эффективным и позволяет в перспективе сократить общие бюджетные расходы на здравоохранение в расчёте на 1 год для целевой когорты пациентов (140 713 чел.) на 2 232 млн руб. или 6 124 млн руб., соответственно, относительно кветиапина и палиперидона.

Результаты однофакторного анализа чувствительности по различным сценариям представлены в табл. 11.

Проведённый анализ чувствительности показал, что результаты фармакоэкономического исследования малочувствительны к изменению цен на сертиндол (рост до +10%), изменению цен на госпитализацию ($\pm 20\%$). При росте цены на сертиндол на 20%, а также при сценарии, предполагающем снижения

Таблица 6

Прямые медицинские затраты на лекарственную терапию больных шизофренией (на 1 год)

ТН (МНН)	Лекарственная форма	1 мг, руб.	ПД, мг/сут	Затраты на 1 год, руб.	Δ , руб.
Сердолект® (сертиндол)	табл.	16,58	16	96 856	---
Сероквель® (кветиапин)	табл.	0,56	500	102 852	-5 996
Инвега® (палиперидон)	табл.	42,68	9	140 215	-43 359

Примечание: ТН — торговое название; ПД — поддерживающая доза; Δ — разница в сравнении сертиндолом; табл. — таблетированная лекарственная форма

Таблица 7

Затраты на повторную госпитализацию в расчёте на 1 больного, руб.

Препараты сравнения	Частота повторных госпитализаций, %	Стоимость 1 случая госпитализации, руб.	Затраты на повторную госпитализацию	
			суммарно, руб.	Δ , руб.
Сертиндол	2,13	69 276,80	1 476	---
Кветиапин	16,24		11 251	-9 775
Палиперидон	2,0		1 386	+90

Таблица 8

Общие затраты на лечение больных шизофренией

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Затраты на ЛП, руб.	Затраты на повторную госпитализацию, руб.	Итого, руб.	Δ, руб.
В расчёте на 1 больного					
Сердолект®	сертиндол	96 856	1 476	98 332	---
Сероквель®	кветиапин	102 852	1 251	114 103	-15 771
Инвега®	палиперидон	140 215	1 386	141 601	-43 269

Примечание: ЛП — лекарственный препарат

Таблица 9

Результаты фармакоэкономического анализа применения сертиндола

Показатель	Первая пара сравнения		Вторая пара сравнения	
	Сертиндол	Кветиапин	Сертиндол	Палиперидон
Общие затраты за год, руб.	98 332	114 103	98 332	141 601
Δ затрат, руб.	-15 771		-43 269	
Частота повторных госпитализаций, %	2,13	16,24	2,13	2,00
Эффективность лечения (отсутствие повторных госпитализаций), %	97,87	83,76	97,87	98,00
Δ эффективности, %	+14,11		-0,13	
CER*, руб.	100 472	136 226	100 472	144 491
ICER, руб.	не требуется		для палиперидона ICER — 33 283 846	

Примечание: * — в расчёте на 1 предотвращённый случай повторной госпитализации в год

Таблица 10

Результаты анализа влияния на бюджет применения сертиндола для лечения больных шизофренией на амбулаторной ступени оказания помощи в расчёте на исследуемую выборку

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Затраты на ЛП, млн руб.	Затраты на повторную госпитализацию, млн руб.	Итого, млн руб.	Δ, млн руб.
Сердолект®	сертиндол	13 709	209	13 918	---
Сероквель®	кветиапин	14 557	1 592	16 150	-2 232
Инвега®	палиперидон	19 846	196	20 042	-6 124

Примечание: ЛП — лекарственный препарат

Таблица 11

Результаты анализа чувствительности

№	Изменяемый параметр	Δ затрат, руб. SRT-QTP	Δ затрат, руб. SRT-PAL	CER _{SRT}	CER _{QTP}	CER _{PAL}
Основной анализ		-15 771	-43 269	100 472*	136 226	144 490
1	Цена 1 мг сертиндола +5%	-10 928	-38 426	105 420*	136 226	144 490
2	Цена 1 мг сертиндола +10%	-6 085	-33 583	110 368*	136 226	144 490
3	Цена 1 мг сертиндола +20%	+3 600	-23 898	120 264*	136 226	144 490
4	Цена на госпитализацию +20%	-17 726	-43 251	100 773*	138 912	144 773
5	Цена на госпитализацию -20%	-13 816	-43 287	100 170*	133 539	144 208
6	Снижение дозы кветиапина до 400 мг/сутки [13]	+4 799	-43 269	100 472*	111 667	144 490
7	Снижение дозы кветиапина до 300 мг/сутки [13]	+25 370	-43 269	100 472	87 108*	144 490

Примечание: отрицательное значение — экономия средств; * — лекарственный препарат с наименьшим показателем CER

средней дозировки кветиапина с 500 мг (типичная практика РФ [11]) до 400 мг [13] сертиндол остаётся экономически эффективным по показателю CER, однако его затраты превышают стоимость лечения кветиапином на 3 600 руб. и 4 799 руб. соответственно для сценария 3 и 6. При снижении дозировки кветиапина до 300 мг общие затраты для сертиндола на 25 370 руб. превышают таковые для кветиапина, по показателю CER кветиапин 300 мг эффективнее с точки зрения экономической эффективности относительно сертиндола, однако сертиндол превосходит кветиапин по эффективности, рассчитанный инкрементальный показатель затраты/эффективность (ICER) в таком случае составит 179 802 руб. на 1 предотвращённый случай повторной госпитализации пациента в стационар, что экономически не эффективно.

Обсуждение

Схожие результаты были получены в фармакоэкономическом исследовании применения сертиндола в Южной Корее — *Bo-Ra-Mi Kim* [13]). В исследовании оценивались результаты 5-летнего моделирования затрат и эффективности для препаратов 2-го поколения: сертиндол, рисперидон, кветиапин, оланзапин. Моделирование эффективности терапии для когорты пациентов республики Южной Кореи показало, что все четыре сравниваемых препарата были сопоставимы по эффективности терапии с точки зрения повторных госпитализаций (время без повторных госпитализаций в среднем составило — 1,90 лет). Авторы отмечают, что эффективность терапии определяется в основном спектром побочных эффектов лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на приверженность пациентов лечению (комплаенс), несоблюдение схемы терапии пациентами из-за побочных эффектов приводило к

прекращению приёма лекарственных препаратов и в большинстве случаев, в рассматриваемом исследовании, определяло частоту повторных госпитализаций в стационар. Однако, стоит отметить, что при допущении о равной эффективности сравниваемых лекарственных препаратов по числу повторных госпитализаций, кветиапин будет оставаться экономически эффективным, ввиду меньшей стоимости курса лечения больных при сравнении с кветиапином и палипериδοном.

Выводы

Таким образом, сертиндол (Сердолект®), атипичный антипсихотик второго поколения, является экономически более эффективной альтернативой лекарственным препаратам-аналогам второго поколения (кветиапин и палиперидон) при лечении больных шизофренией на амбулаторной ступени оказания помощи. Общие затраты на терапию больных сертиндолом ниже, чем при лечении альтернативными лекарственными препаратами. Применение сертиндола в качестве препарата выбора позволяет сэкономить от 15 771 руб. до 43 269 руб. в расчёте на 1 больного по сравнению с кветиапином и палипериδοном соответственно. По показателю «затраты–эффективность» он также является более экономически эффективной альтернативой относительно кветиапина и палиперидола (CER — 100 472 руб., 136 226 руб. и 144 491 руб. сертиндол в сравнении с кветиапином и палипериδοном, соответственно).

Результаты исследования малочувствительны к изменению цен на сертиндол до +10%, изменению цен на услуги здравоохранения (стоимость госпитализации $\pm 20\%$), однако являются чувствительными к росту цена на сертиндол более 10% и изменению режима дозирования кветиапина — менее 400 мг/сутки.

Литература

1. Азорин Ж., Каладян А., Факра Э., Адида М. Применение сертиндола для лечения шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. №1 С. 81-86.
2. Гурович И.Я., Саркисян Г.Р. Фармакоэкономические аспекты терапии шизофрении атипичным антипсихотиком Сердолект (сертиндол) // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. №3 С. 101-106.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р., Дороднова А.С., Калашишкова И.И., Мовина Л.Г. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. №1. С.25-32.
4. Мартынихин И. Снижение заболеваемости психическими расстройствами в России: истинная тенденция или артефакт? Анализ статистических данных — обзор. 2016, Режим доступа: <http://psychiatr.ru/news/525>
5. Мухин А.А., Гришин С.А. Сертиндол глазами учёных, исследователей и психиатров-практиков // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. №2 С.51-59.
6. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Е. Сертиндол в реальной клинической практике после неудачного курса терапии атипичным антипсихотиком (результаты российской наблюдательной шестимесячной программы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 3. С. 89-96.
7. Постановление Правительства РФ № 1382 от 19 декабря 2015 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
8. Социально значимые заболевания населения России в 2015 году: статистические материалы. — М., 2016. С. 31-38.
9. Стандарт специализированной медицинской помощи больным шизофренией, острая фаза в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета).

10. Стандарт специализированной медицинской помощи больным шизофренией, затяжное течение, обострение в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета).
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV. — М.: «Эхо», 2013. — 1020 с.
12. *Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J., McCarthy B.G.* Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 34(1): 61—9.
13. *Bo-Ra-Mi Kim, Tae-Jin Lee, Hye-Jae Lee, Bo-Hyun Park, Bong-Min Yang.* Cost-Effectiveness of Sertindole among Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia in South Korea // *VALUE IN HEALTH REGIONAL. ISSUES* 1. 2012. P. 59—65.
14. *Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P., et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008; 371(9618):1085—97.
15. *Rui Q., Wang Y., Liang S., et al.* Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2014; 53: 45-53.
16. *Taishiro Kishimoto, Vishesh Agarwal, Taro Kishi, Stefan Leucht, John M. Kane, Christoph U. Correll.* Relapse Prevention in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics versus First-Generation Antipsychotics // *Mol Psychiatry.* 2013; 18(1): 53—66.
17. *Zhao Y.J., Lin L., Teng M., et al.* Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry Open.* 2016; 2(1): 59-66.

Особенности ведения первичной медицинской документации в клинических исследованиях на здоровых добровольцах

Фитилёв С.Б., Шкребнёва И.И., Возжаев А.В.

*Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт,
ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва*

Резюме. Данная статья посвящена важному аспекту методологии проведения клинических исследований — первичной медицинской документации. В исследованиях ранних фаз, когда решается судьба нового препарата, процедурам обращения с первичной документацией всегда уделяется особое внимание. Исходя из практического опыта работы в клинических исследованиях первой фазы на здоровых добровольцах, авторы рассматривают вопросы разработки и использования специальных форм (шаблонов) первичной медицинской документации при ведении добровольцев, более подробно останавливаясь на структуре данных форм с учётом специфики популяции и процедур исследований ранних фаз. По мнению авторов, подход к ведению первичной медицинской документации с использованием надлежащим образом разработанных шаблонов имеет ряд бесспорных преимуществ и способствует повышению качества проведения клинических исследований.

Ключевые слова: клинические исследования, здоровые добровольцы, первичная медицинская документация, специальные формы (шаблоны)

Specific aspects of source medical documents in clinical studies on healthy volunteers

Fitilev S.B., Shkrebniova I.I., Vozzhaev A.V.

Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute,
FGAO UVO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article covers important aspect of methodology of clinical trials — source medical documents. Special attention is always paid to source medical records in phase 1 trials when the future of novel medicinal product is at stake. Authors discuss some issues of development and application of trial-specific forms as part of source medical documentation on the basis of practical experience in conducting phase 1 studies on healthy volunteers. Primary focus is on the structure and content of these forms with respect to specific procedures and study population in early phase research. Authors believe that implementation of trial-specific forms improves the quality of clinical trials.

Keywords: clinical trials, healthy volunteers, source medical documents, trial-specific forms

Автор, ответственный за переписку:

Возжаев Александр Владимирович — доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, г. Москва; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 (с пометкой «Медицинский институт. Кафедра общей и клинической фармакологии»); e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com.

В соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (пп. 1.41, 1.42) первичной документацией (source documents) считаются «исходные документы, данные и записи», в которых фиксируются первичные данные (source data), позволяющие «воссоздать ход клинического исследования и оценить его» [1]. Понятие «первичная документация» включает широкий диапазон носителей информации, выходящий далеко за пределы основных медицинских документов — истории болезни и ам-

булаторной карты, однако именно в этих документах содержится 90% ключевой информации о субъектах клинических исследований (КИ). Существенные отклонения от правил ведения первичной медицинской документации ставят под сомнение не только качество, но и в ряде случаев — правомочность проведённого КИ [2].

Первая фаза клинических испытаний — один из ключевых этапов разработки нового лекарственного препарата [3], что объясняет, почему в таких иссле-

дованиях предъявляются особо жёсткие требования к проведению процедур исследования, качеству получаемых данных и их отражению в первичной документации.

В подавляющем большинстве КИ ранних фаз на здоровых добровольцах предполагается 2 этапа — амбулаторный и стационарный. Соответственно возникает необходимость использовать в качестве первичной медицинской документации как амбулаторные, так и стационарные карты. Формы амбулаторной и стационарной карт утверждены Министерством здравоохранения РФ [5, 6] и имеют определённые требования к порядку их заполнения, которые по определению не должны нарушаться. Участие здорового добровольца в КИ в достаточной степени усложняет и дополняет общепринятые стандарты ведения подобной документации, так как определённая часть информации, получаемой в ходе КИ, является специфической для конкретного протокола и не используется в рутинной медицинской практике.

Из опыта КИ известно, что в ряде случаев некоторые исследователи предпочитают использовать в качестве первичных медицинских документов специальные формы (шаблоны), разработанные для конкретного исследования (trial-specific forms). Исторически данный подход часто воспринимался аудиторией профессионалов неоднозначно и имел своих сторонников и противников. Однако применительно к КИ ранних фаз в настоящее время дискуссия по данному вопросу практически прекращена и ведение первичной медицинской документации с использованием шаблонов представляется наиболее оптимальным решением. Аргументами в пользу такой практики являются требования ICH GCP к разборчивости и читабельности текста, снижение вероятности потери информации, обеспечение чёткой логики процедур исследования, необходимость фиксации данных немедицинского характера.

Основываясь на собственном опыте, а также опыте общения с международными аудиторскими компаниями, авторы попытались предложить методические подходы к разработке и использованию шаблонов первичной медицинской документации в практике КИ ранних фаз с участием здоровых добровольцев.

Специальные формы (шаблоны) при проведении КИ — это информационный каркас исследования согласно требованиям и дизайну протокола, состоящий из повизитных модулей, ассимилированных в структуру рутинного медицинского документа.

Шаблоны призваны фиксировать внимание исследователей не только на общепринятых для медицинской практики процедурах обследования и наблюдения, но и на специфических для КИ ранних фаз вопросах, предписанных протоколом и изложенных в хронологической последовательности.

Структура специальных форм (шаблонов) при проведении КИ

Специальные формы (шаблоны) должны в обязательном порядке содержать все анамнестические, физикальные, диагностические и лабораторные данные в строгом соответствии со сложившейся медицинской практикой, и, как минимум, следующую информацию:

1. trial-specific данные:

- номер и версию протокола КИ;
- номер сайта;
- номер и дату версии шаблона (*располагаются, как правило, в верхнем колонтитуле на всех листах амбулаторной/стационарной карты*).

2. данные о добровольце:

- демографические данные, позволяющие его идентифицировать;
- описание процесса получения информированного согласия;
- присвоение скринингового номера;
- присвоение индивидуального идентификационного кода пациента (ИИКП) и выдача полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в КИ лекарственного средства (с указанием названия страховой компании), карточки участника исследования с указанием версии (если предусмотрено протоколом);
- медицинский анамнез;
- лекарственный анамнез;
- аллергологический анамнез;
- факт и дату окончания участия в предыдущем клиническом исследовании;
- отношение к донорству;
- отношение к алкоголю и статус курения;
- факт злоупотребления лекарственными препаратами в анамнезе;
- приём ксантинсодержащих продуктов;
- наличие/отсутствие особенностей питания (вегетарианство, неупотребление свинины, молочных продуктов и т.п.);
- данные относительно репродуктивной функции;
- способы контрацепции и факт получения согласия на использование адекватных мер по предупреждению беременности у женщин-участниц исследования и у половых партнёров мужчин-участников исследования.

3. данные физикального осмотра:

- рост, масса тела, индекс массы тела (с учётом возможных требований протокола, например, масса тела измеряется сразу после опорожнения мочевого пузыря, без верхней одежды и обуви);

- показатели жизненно важных функций, порядок измерения которых предписываются протоколом (*в положении сидя/лёжа/стоя; через 2/5/10 минут отдыха; измерение температуры в подмышечной области/в ротовой полости/в слуховом проходе и т.п.*);
- данные осмотра по органам и системам (в этом разделе, помимо традиционного, рутинного осмотра, должны учитываться требования конкретного протокола);
- интерпретация полученных результатов (норма/клинически незначимо/клинически значимо).

4. данные инструментальных и лабораторных методов исследования, в т.ч. результаты тестов на беременность (для женщин), на содержание наркотических и психотропных веществ, никотина (если требуется) и алкоголя, интерпретация их клинической значимости

5. диагноз.

6. анализ критериев включения/невключения:

- подтверждение наличия всех критериев включения;
- подтверждение отсутствия критериев невключения;
- заключение о возможности продолжать исследование.

7. факт госпитализации в стационар клинического центра, включая описание применяемых процедур идентификации добровольца (например, медицинские браслеты с указанием номера протокола, инициалов и номера добровольца).

8. факт рандомизации:

- рандомизационный номер (если таковой предусмотрен протоколом), распределение в исследуемую группу и т.п.

9. назначение исследуемого препарата (ИП):

- сведения о выдаче ИП (номер, доза, количество);
- сведения о приёме ИП (время, доза, способ и условия приёма);
- описание нежелательных явлений во время приема ИП (рвота, инфузионные реакции и т.п.);
- информация о водно-пищевом режиме до и после дозирования ИП.

10. фармакокинетическое исследование:

- описание процедуры установки катетера;
- хронометраж отбора фармакокинетических проб с указанием планируемого и фактического времени отбора образцов крови.

11. прочее:

- все сведения о НЯ;
- информация о дополнительных методах оценки состояния — дневники, опросники, шкалы и т.д.;
- дата текущего визита;

- дата следующего визита;
- рекомендации, касающиеся требований следующего визита; диетические рекомендации, рекомендации относительно физических нагрузок (если таковые предусмотрены протоколом) и пр.;
- факт и дата завершения участия в исследовании;
- подпись врача-исследователя и в ряде случаев — главного исследователя.

Вся информация размещается в повизитных модулях таким образом, чтобы не нарушать естественную последовательность обследования и ведения добровольца. На этапе пребывания в стационаре клинического центра, который включает в себя процедуры дозирования ИП и интенсивного фармакокинетического исследования, по мнению авторов целесообразно использовать специальную форму — «индивидуальный процедурный лист добровольца». Данная форма находится у кровати каждого добровольца и позволяет максимально быстро фиксировать всю необходимую информацию по проведённым процедурам в строгом соответствии с их хронометражем и последовательностью, предписанными протоколом.

Рекомендации по разработке специальных форм (шаблонов)

Объём информации должен быть оптимальным и в достаточной степени детализированным, чтобы, с одной стороны, не пропустить любое клинически значимое событие, а с другой — выполнить все требования протокола к процедурам исследования.

В отличие от индивидуальной регистрационной карты (ИРК) при создании шаблонов используется, преимущественно, последовательная, а не параллельная структура. Редко используется или не рекомендуется принцип формализации ответов, употребление глаголов и градация симптомов, а также — принцип кодирования. Кроме того, должно быть предусмотрено достаточное количество полей для произвольного изложения текста согласно сложившейся медицинской практике. Очень важно, чтобы шаблоны по дизайну скорее напоминали подробную историю болезни, а не чек-лист или ИРК.

Кто разрабатывает специальные формы (шаблоны)?

Специальные формы (шаблоны) разрабатываются наиболее опытным членом исследовательской команды и обсуждаются с ключевыми сотрудниками центра до начала исследования. Ответственность за качество разработанных форм несёт главный исследователь.

Согласование специальных форм (шаблонов)

Принципиальным моментом является необходимость первичного согласования шаблонов со Спонсором исследования, с последующим утверждением этого документа руководителем клиники в приказе о начале исследования. Только после этого использование шаблонов можно рассматривать как рабочую процедуру для данного исследования в данной клинике.

Заключение

При условии соблюдения в шаблонах первичной документации всех принципов сложившейся медицинской практики, дополнение специфической для исследований информации имеет только плюсы.

Во-первых, это позволяет наиболее полно отражать информацию по ключевым этапам исследований I фазы (дозирование, контроль безопасности, изучение фармакокинетики). Во-вторых, шаблоны фиксируют внимание исследователей на всех без исключения деталях конкретного протокола. В-третьих, такой подход минимизирует количество ошибок при переносе первичных данных в индивидуальную регистрационную карту. И, наконец, чёткая структуризация и последовательность специальных форм позволяют монитору наиболее эффективно контролировать заполнение первичной документации и осуществлять верификацию данных, что в результате способствует повышению качества клинических исследований.

Литература

1. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
2. Мелихов О.Г. Клинические исследования. Изд. «Атмосфера», М. 2003.
3. Клинические испытания лекарств / под ред. Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. Изд. Киев, «Морион». 2002.
4. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.
5. Приказ МЗ РФ от 15.12.2014 г. N 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядку по их заполнению».
6. Приказ Минздрава СССР от 04.10.80 N 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения».

Роль провизора в команде исследовательского центра ранних фаз

Возжаев А.В., Фитилёв С.Б., Якушев В.А., Шкребнёва И.И.

Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт,

ФГАОУ УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. В данной статье обсуждается роль специалиста-провизора в практической деятельности исследовательского коллектива при проведении клинических исследований ранних фаз. Авторы подчеркивают, что отчасти в силу недостатка нормативной документации, регулирующей данную отрасль в нашей стране, такие специалисты редко привлекаются к работе отделений I фазы. Анализ опыта зарубежных коллег показывает обратную картину — фармацевтическое звено является неотъемлемой частью в большинстве клинических центров. Особую актуальность данная проблема приобретает в свете неуклонного роста количества исследований ранних фаз в России за последние несколько лет. Основываясь на собственном практическом опыте, авторы описывают основные функциональные обязанности провизора как члена команды исследователей центра ранних фаз, отдельно останавливаясь на квалификационных требованиях, которым должен соответствовать такой специалист. С учётом роста не только количества исследований, но и отделений I фазы, в том числе на базе частных клиник, ценность провизоров-исследователей будет также повышаться.

Ключевые слова: клинические исследования, отделение I фазы, роль провизора, исследуемый препарат

The role of pharmacist in early phase clinical research

Vozzhaev A.V., Fitilev S.B., Yakushev V.A., Shkrebniova I.I.

Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute,
FGAOU VO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article discusses the role of pharmacist in early phase clinical trials. Authors emphasize that in Russian phase I units pharmacists are rarely involved in clinical research activities. Probably the lack of regulatory documentation in this field is one of the main reasons. The opposite situation occurs abroad where pharmacist is key member of investigational team. This problem is particularly relevant because number of phase I studies in Russia steadily increases over the last years. Based on their practical experience authors describe the range of pharmacist functions and responsibilities when working in early phase research. Qualification requirements and skills of such specialist are pointed out as well. Due to the fact that not only number of trials but also number of phase I units increases (including private departments) the value of pharmacist in clinical research will grow.

Keywords: clinical trial, phase I unit, role of pharmacist, investigational product

Автор, ответственный за переписку:

Возжаев Александр Владимирович — доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, г. Москва; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 (с пометкой «Медицинский институт. Кафедра общей и клинической фармакологии»); e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com.

Введение

Клинические исследования (КИ) ранних фаз за служенно считаются исследованиями повышенного риска, а научная ценность получаемых данных о профиле безопасности и фармакологических свойствах исследуемого препарата (ИП) особенно высока, так как определяется дальнейшая судьба новой молекулы.

Как правило сложная логистика исследовательского центра, проводящего КИ ранних фаз (Phase I unit), требует мультидисциплинарного подхода при формировании команды исследователей. К сожалению,

в нашей стране практически отсутствуют методические рекомендации или нормативные акты, регламентирующие работу клинических центров I фазы, включая описание требований к составу и квалификационным характеристикам персонала таких отделений. Отчасти этим объясняется тот факт, что в отечественной практике клинических исследований крайне редко можно наблюдать специалиста с высшим фармацевтическим образованием — провизора — в команде исследователей при проведении испытаний ранних фаз. При этом нельзя не отметить, что федеральный образовательный стандарт по специальности «Фармация» одним из объектов

профессиональной деятельности провизора определяет научные исследования в сфере разработки лекарственных препаратов [1].

В свою очередь опыт западных стран уже доказал эффективность подхода, при котором одна из ключевых ролей при обращении с ИП отводится специалисту-фармацевту [2, 3]. Следует упомянуть вклад профессионального сообщества ASHP (American Society of Health-System Pharmacists), которое с 1942 года проводит работу по развитию и признанию значения фармацевтов в современной модели здравоохранения [2]. Более того, согласно ряду зарубежных руководств по проведению КИ ранних фаз, такой специалист должен являться обязательным членом исследовательского коллектива, что подтверждает признание медицинским сообществом за рубежом важности отдельной роли фармацевтического звена в структуре исследовательского центра [4, 5].

Обсуждаемая проблема особенно актуальна в условиях неуклонного роста количества ранних фаз, а также исследовательских центров в России в последние годы (2014—2017 гг.). Заинтересованность зарубежных компаний в традиционно высоких темпах набора пациентов в протоколах I/IIa фазы и сохраняющаяся значительная потребность проведения исследований инновационных и генерических препаратов у отечественных фармацевтических компаний создаёт уникальные возможности для организации высокопрофессиональных исследовательских команд с распределением обязанностей в соответствии с имеющимися компетенциями.

В 2016 году было инициировано 83 новых КИ I фазы, что на 51% больше, чем в 2015 году. При этом рост в 2015 году по сравнению с 2014 годом составлял 48%. Количество исследований II фазы (92 новых исследования) увеличилось на 14% по сравнению с 2015 годом. По итогам 2016 года количество исследований биоэквивалентности увеличилось на 3% по сравнению с тем же периодом и составило 302 против 292 (предыдущий годовой количественный прирост составил 9%). Следует обратить внимание, что в 2016 году лидером среди нозологий продолжает оставаться онкология (117 исследований) [7, 8]. Наблюдается тенденция к увеличению общего количества протоколов КИ на отдельные учреждения и команды исследователей. При этом наряду с увеличением количества исследований происходит усложнение процедур обращения с ИП. Всё чаще протоколы исследований содержат требование введения в команду «расслепленного» фармацевта, необходимость использования специфического оборудования и вспомогательных материалов, сложные процедуры приготовления и разведения ИП. В связи с этим наблюдается и ужесточение мер по контролю за данными процессами — вводится более жёсткая регламентация манипуляций с ИП согласно утверждённому отдельному руководству (Pharmacy Manual), увели-

чение бумажного и электронного документооборота и т.д. В результате возникает необходимость делегировать целый ряд обязанностей самостоятельному и ответственному специалисту, владеющему уникальным набором компетенций.

Исторически для проведения клинического исследования привлекается медицинский персонал с высшим и средним профессиональным образованием, который из опыта работы в рутинной клинической практике знаком с особенностями проведения необходимых манипуляций с целью диагностики и лечения требуемой популяции пациентов, а также имеет навыки обращения с зарегистрированными лекарственными препаратами. С другой стороны, знания и навыки, получаемые специалистами с высшим фармацевтическим образованием в ходе освоения профессии и практической работы, могут найти эффективное применение в рамках работы исследовательского центра, в первую очередь в классических центрах I фазы, в том числе проводящих исследования биоаналогов и биоэквивалентности.

Основываясь на собственном практическом опыте, авторы попытались конкретизировать квалификационные требования и функциональные обязанности провизора как представителя фармацевтического звена в клинической практике центра ранних фаз.

Квалификационные требования и навыки

Для работы в составе исследовательского коллектива ранних фаз следует привлекать специалиста с высшим фармацевтическим образованием (квалификация «провизор») по специальности «Фармация». Значительным преимуществом кандидата будет действующий сертификат специалиста по направлению «фармацевтическая химия, фармакогнозия» или «фармацевтическая технология», так как он свидетельствует о наличии более детальных профессиональных знаний и практических навыков. Получение учёной степени может служить дополнительным этапом повышения квалификации, так как её наличие подтверждает владение научным методологическим подходом в решении сложных задач в рамках КИ. Разумеется, обязательным требованием следует считать наличие сертификата GCP, полученного в организации, признанной профессионалами КИ. Участие в международных КИ безусловно подразумевает уверенное владение английским языком на уровне не ниже intermediate или upper-intermediate, включая более глубокие знания профессиональной терминологии и опыта перевода специализированной литературы. Подтверждением знания языка может служить соответствующая сертификация или получение дополнительного образования с дипломом.

Среди навыков провизора, получаемых в том числе на лабораторных занятиях и практиках при обучении в высших учебных заведениях, наиболее ценными

для КИ ранних фаз являются умение изготавливать различные лекарственные формы и осуществлять их постадийный контроль качества, понимание принципов работы «чистых помещений», общих стандартов GXP (например, GMP и GPP), основ биотехнологического производства, внимание и умение решать вопросы химической или физической совместимости и стабильности лекарственных веществ, понимание потенциального химического взаимодействия ИП с вспомогательными веществами, растворителями, используемым медицинским оборудованием (шприц, инфузионный пакет) и окружающей средой, проведение контроля соответствия упаковки и маркировки, а также навыки обращения с фармацевтическим и лабораторным оборудованием.

Поддержание и дальнейшее повышение квалификации заключается в получении опыта в КИ ранних фаз, прохождении аудитов исследовательского центра или отдельных протоколов исследования, изучении законодательной нормативной документации, активном участии в жизни профессионального сообщества, профильных конференциях и научных мероприятиях, а также в самостоятельной работе и изучении специализированной литературы. Время, необходимое на то, чтобы сформировать подобного специалиста высокого класса, включая период обучения в высшей школе, в среднем составляет 7—10 лет.

Функциональные обязанности

Круг обязанностей провизора при работе в исследовательском центре ранних фаз достаточно велик, так как необходимость участия специалиста-фармацевта прослеживается на всех этапах обращения с ИП в рамках любого клинического исследования.

На этапе подготовки центра к исследованию, провизор должен изучить брошюру исследователя, протокол КИ, фармацевтическое руководство и другую доступную документацию по ИП (например, сертификаты качества), уделяя особое внимание описанию фармацевтических и фармакологических свойств препарата, а также возможным опечаткам или ошибкам на критически важных этапах приготовления и хранения препарата (например, правила округления при расчёте концентрации, учёт такого показателя как коэффициент увеличения объёма). Провизор ответственен за подготовку необходимых расходных материалов и специфического оборудования для приготовления и назначения ИП согласно требованиям протокола. В некоторых случаях он должен рекомендовать выбор наиболее подходящего вспомогательного инвентаря (шприцы, сменные иглы, специальные системы для разведения). Необходимо также разработать наиболее рациональный алгоритм работы с учётом особенностей препарата и требований исследования. Например, может потре-

боваться приготовление утренней и вечерней дозы ИП в начале рабочего дня в случае, если это разрешается протоколом, или необходимо разработать и внедрить план «заслепления» терапии. Перед началом исследования провизор должен быть готов пройти дополнительные специфические тренинги согласно требованиям Спонсора, в том числе с использованием электронных систем обучения, и представлять центр на конференциях («митингах») исследователей, участвуя в научных дискуссиях по актуальным аспектам обращения с ИП. В ходе исследования провизор ответственен за основные процессы в отношении исследуемого продукта:

- получение ИП: контроль соблюдения необходимых температурных условий транспортировки препарата (например, соблюдение «холодовой цепи») сохранение «заслепленности» терапии;
- хранение ИП: организация хранения на основании принципов складской логистики, контроль и обеспечение необходимых режимов хранения (санитарного, светового, температурного, влажностного) с использованием соответствующих журналов или системы удалённого мониторинга, предотвращение несанкционированного доступа, процедуры введения и снятия «карантина»;
- в некоторых случаях назначение ИП с использованием интерактивной системы IWRS / IVRS (Interactive Web/Voice Response System);
- приготовление ИП: умение правильно рассчитать требуемую концентрацию и дозировку препарата, тщательно соблюдать все процедуры приготовления с учётом биофармацевтических свойств лекарственного средства, включая понимание особенностей растворения лекарственных форм (например, предотвращение образования пены) и важности поддержания асептических или стерильных условий, что является предметом особого интереса в случае парентеральных форм препарата;
- распределение ИП субъектам исследования (в большей степени в исследованиях биоэквивалентности);
- назначение ИП: нанесение необходимой маркировки для предотвращения ошибок при дозировании, обеспечение совместно с врачом двойного контроля при введении ИП;
- учёт ИП, в том числе с использованием в некоторых случаях интерактивной системы IWRS / IVRS;
- возврат (уничтожение) ИП.

На всех этапах обращения с ИП провизор должен тщательно и аккуратно вести необходимую бумажную или электронную документацию в рамках Файла исследователя или в виде отдельного фарма-

цевтического Файла, включая при необходимости заполнение соответствующих разделов электронной индивидуальной регистрационной карты (эИРК). В некоторых исследованиях провизор центра должен самостоятельно взаимодействовать с «расслепленным» специалистом по клиническим исследованиям компании Спонсора или контрактной исследовательской организации, в том числе поддерживать ведение официальной деловой переписки по электронной почте. При необходимости провизору необходимо присутствовать на GCP аудитах исследовательского центра или конкретного протокола клинического исследования.

Не менее важной обязанностью провизора в ходе протокола исследования как ранних, так и поздних фаз является осуществление фармацевтического консультирования субъектов КИ, включая анализ возможного лекарственного взаимодействия ИП, участие в оценке причинно-следственной связи нежелательных явлений с препаратом, участие в обсуждении сообщений о безопасности применения ИП.

Конечно, работа провизора в центре ранних фаз также включают в себя определенную деятельность за рамками конкретного исследования. Среди основных функций следует выделить:

- организация рабочего места, поддержание санитарно-микробиологического режима в помещениях хранения и приготовления ИП;
- анализ документации, подтверждающей прохождение метрологического контроля используемого оборудования, а также участие в проведении работ по его техническому обслуживанию;
- участие во внутренних совещаниях исследовательской команды по вопросам проведения КИ, организации и материального обеспечения центра;
- участие в разработке стандартных операционных процедур (СОП) исследовательского центра по обращению с ИП или должностных инструкций;
- проведение тренингов для новых сотрудников;

- поддержание в актуальном состоянии резюме, документов об образовании и повышении квалификации, организация подборки специфической литературы в рамках профессиональной деятельности.

В заключение следует отметить, что в команде исследовательского центра ранних фаз должно быть минимум два специалиста-фармацевта, что позволит обеспечить взаимозаменяемость, а также при необходимости позволит осуществить двойной контроль на ключевых этапах обращения с ИП.

Заключение

Развитое чувство профессиональной ответственности при обращении с лекарственным средством, знание отечественной и зарубежных фармакопей, умение анализировать предоставляемую на исследуемый препарат (ИП) нормативную документацию, глубокое понимание необходимости неукоснительно следовать утвержденным процедурам позволит провизору на всех этапах обращения с ИП в рамках клинических исследований (КИ) гарантировать качество исследуемого продукта и, в конечном счете, получить точные научные данные и обеспечить безопасность участника КИ.

По мнению авторов, наличие в коллективе исследовательского центра ранних фаз фармацевтического звена, а именно провизора-исследователя, приводит к более рациональному использованию ресурсов команды и несомненно является конкурентным преимуществом, так как позволяет повышать качество и эффективность работы исследовательского коллектива в целом.

Более того, в крупных медицинских учреждениях, проводящих КИ на регулярной основе (включая поздние фазы), для оптимизации работы целесообразно организовывать отдельное структурное или функциональное фармацевтическое подразделение («аптека»), которое будет включать необходимый штат специалистов-фармацевтов.

Литература

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (уровень специалитета) (утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 11 августа 2016 г. №1037).
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on clinical drug research. Am J Health-Syst Pharm. 1998 (revised on 2003); 55:369—76.
3. Professional guidance on pharmacy services for clinical trials, 2013, NPCTAG.
4. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI.
5. First in Human Studies, 2011, ABPI.
6. Clinical Trials in Russia. Orange Paper, Annual 2016. CRO Synergy Research Group, 2016. — 13 pp.
7. Clinical Trials in Russia. Orange Paper, Annual 2015. CRO Synergy Research Group, 2015. — 13 pp.

Автоматизированная система по управлению процессами фармаконадзора

Логиновская О.А.^{1,2}, Грошева П.А.¹, Зинкевич А.С.¹

¹ — Flex Databases, Санкт-Петербург

² — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Данная статья посвящена вопросам эффективности использования онлайн систем автоматизации процессов фармаконадзора на примере опыта внедрения системы Flex Databases, что особенно актуально в связи с утверждением Советом Евразийской экономической комиссии правил Надлежащей практики фармаконадзора для стран ЕврАзЭС. Описаны основные принципы работы системы, проанализированы этапы внедрения системы во внутренние бизнес процессы компании, изложены результаты имплементации системы по фармаконадзору в ведущих российских фармкомпаниях.

Ключевые слова: фармаконадзор, надлежащая практика фармаконадзора, онлайн система по управлению процессами фармаконадзора, клинические исследования, программное обеспечение для проведения клинических исследований, Flex Databases

Automated pharmacovigilance system

Loginovskaya O.A.^{1,2}, Grosheva P.A.¹, Zinkevich A.S.¹

¹ — Flex Databases, Russian Federation, Saint-Petersburg

² — Medicine Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation, Saint-Petersburg

Abstract. This article is about efficiency of online systems for pharmacovigilance (PV) processes management based on case study of implementation of PV system by Flex Databases. Automation of PV processes is a topic of interest for R&D companies in EurAsEC countries as the EEC (Eurasian Economic Commission) adopted guidelines for Good Pharmacovigilance Practice (GVP). This article describes principles of operation of the system, provides analyses of implementation process and demonstrates results of case study of implementing PV system in several leading Russian pharmaceutical companies.

Keywords: pharmacovigilance, PV, GVP, Good Pharmacovigilance Practice, pharmacovigilance system, PV system, clinical trials, software for clinical trials, Flex Databases

Авторы, ответственные за переписку:

Логиновская Ольга Александровна — директор по качеству и корпоративному развитию Flex Databases; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Всеволода Вишневского, д. 12А; тел. +7 (812) 389-22-88; e-mail: bd@flexdatabases.com

Актуальность появления автоматизированных систем

Идея о разработке системы появилась за несколько лет до вступления в силу поправок к ФЗ-61. Тогда следование процедурам фармаконадзора носило скорее рекомендательный характер. Зачастую предприятия экономили ресурсы на постановку процессов фармаконадзора, лишь немногие подошли к этому вопросу системно. Сейчас ситуация изменилась, правила Надлежащей практики по фармаконадзору (Good Pharmacovigilance Practice / GPV) стали обязательны для всех стран ЕврАзЭС. 3 ноября 2016 г. Совет Евразийской экономической комиссии утвер-

дил правила Надлежащей практики фармаконадзора для стран ЕврАзЭС. Данный документ усиливает контроль в сфере отечественной фармацевтической индустрии и повышает ответственность компаний-производителей за качество и безопасность продукции. Уже в 2018 г. фармпредприятиям предстоит пройти государственные проверки по новой системе, не подготовиться к которым означает лишиться регистрационных прав на лекарственные средства. Эффективно упорядочить и оптимизировать процессы фармаконадзора позволяют новые технологии.

Речь идёт об онлайн системах для автоматизации процессов фармаконадзора, которые значительно

упрощают процесс сбора и обработки данных и обеспечивают высокое качество информации. Западные фармкомпании уже давно используют подобные системы для учёта и анализа нежелательных побочных реакций (НПР).

С одной стороны, это является большим шагом на пути улучшения качества клинических исследований, проводимых в России, с другой стороны, за этим стоит немало трудностей для большинства фармкомпаний, связанных с обучением персонала и внедрением абсолютно новых процедур.

Цель и задачи

Разработать интуитивно-понятную систему фармаконадзора, которая не требует от всех пользователей углублённой специальной подготовки и владения техническими навыками.

Создать понятный интерфейс, подсказывающий пользователю — какую информацию и в каком формате нужно ввести на каждом этапе работы со случаями.

Обеспечить высокое качество заявляемой информации, направляющей пользователей на всех этапах процесса фармаконадзора — от обработки случаев и их подачи в регуляторные органы до отслеживания сигналов.

Имплементация автоматизированных систем

Весь процесс имплементации системы можно разделить на 6 основных этапов. На анализ данных и уточнение требований клиента, саму имплементацию, тестирование, тестирование на стороне конечного пользователя и тренинг пользователей. В среднем на внедрение системы по фармаконадзору уходит от 2 до 6 мес. Сроки зависят от характера дополнительных настроек системы и готовности команды оставить Excel таблицы и начать пользоваться новым инструментом. Сроки также могут увеличиваться из-за сложности интеграции системы с другими платформами, с которыми уже работает компания.

Главная цель компании-поставщика программного обеспечения — сделать процесс имплементации для клиента простым и комфортным, поэтому за каждым клиентом закрепляется свой проектный менеджер и проектная команда. Такой подход позволяет максимально качественно и быстро осуществить внедрение системы.

Проектный менеджер ведёт постоянный диалог с клиентом в переписке, ведёт регулярные совещания, обсуждает и документирует проектные задачи, предоставляет отчёты о достигнутых результатах и пройденных этапах работы. Проектный менеджер координирует работу проектной команды, следит за соблюдением сроков проекта, оказывает помощь

в разработке необходимой документации, а также является связующим звеном между клиентом и техническим отделом при внедрении новых разработок под текущие задачи клиента.

Система по фармаконадзору должна быть валидирована и соответствовать международным техническим к компьютеризированным системам. Если в системе требуется внедрение клиентских настроек, то есть изменение или добавление новой функциональности, также подготавливается вся необходимая документация и фиксируются изменения. При необходимости хороший поставщик программного обеспечения (ПО) готов оказать всю необходимую помощь конечному пользователю при подготовке документов о приёмочном тестировании.

На данный момент уже несколько ведущих фармацевтических компаний осуществляют фармаконадзор с помощью системы от Flex Databases, например, Р-Фарм. Так как система соответствует не только локальным, но и международным регуляциям, система активно используется и зарубежными компаниями.

Схема работы автоматизированной системы по фармаконадзору

Система выполнена в полном соответствии с рекомендациями ICH E2B (а также их техническим дополнением ICH M2), на которых построены базы данных фармаконадзора ЕС (EudraVigilance). Web-доступ обеспечивает быстрый и лёгкий доступ ко всей информации с любого устройства в любой момент времени (рис. 1).

Весь процесс работы в системе можно условно разделить на следующие этапы:

1. Ввод и обработка сообщений. На данном этапе, с помощью системы управления фармаконадзором осуществляется контроль процесса обработки случаев.

Система позволяет работать с визуальным представлением процесса, отслеживать документы и сроки обработки случаев, а также настраивать и контролировать права доступа в соответствии с внутренними процессами компании, назначать заместителей при необходимости (рис. 2).

Пользователь вводит в систему сообщения о реакциях НПР. Система поддерживает все типы сообщений:

- сообщения, полученные из исследований;
- спонтанные сообщения;
- сообщения о беременности;
- случаи, описанные в данных литературы, интернете или других источниках.

Система подсказывает пользователю какую информацию, в каком формате и в какие сроки необходимо собрать и обработать, обеспечивая таким образом высокое качество репортируемых данных (рис. 3).

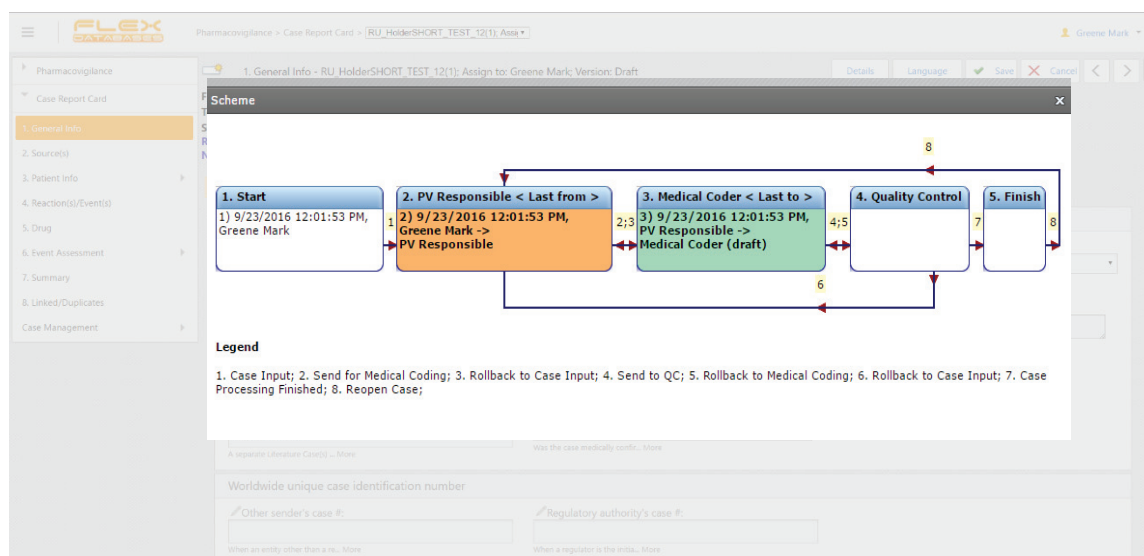


Рис. 1. Схема этапов работы в системе по фармаконадзору

Case Code	Case Type	Received Date	Project	Processing Status	Assigned to	#	Lock
RU FLEX 81(2)	Report from study	16-Dec-2016	P_PROJECT_1612	Send for Medical Coding		●	🔒
RU DA Holder Short Name 80(2)	Report from study	15-Dec-2016	PROJ_AUDIT	Send for Medical Coding		●	🔒
RU Holder 78(1)	Report from study	14-Dec-2016	123412	Send for Medical Coding		●	🔒
RU HolderSHORT TEST 78(1)	Spontaneous	14-Dec-2016	N/A	Case Input	Greene Mark	●	🔒
RU HolderSHORT TEST 77(1)	Spontaneous	14-Dec-2016	N/A	Case Input	Greene Mark	●	🔒
RU HolderSHORT TEST 76(1)	Spontaneous	14-Dec-2016	N/A	Case Input	Greene Mark	●	🔒
RU DA Holder Short Name 75(2)	Report from study	12-Dec-2016	PROJ_AUDIT	Send for Medical Coding		●	🔒
RU DA Holder Short Name 74(2)	Report from study	09-Dec-2016	PR_CODE	Send for Medical Coding		●	🔒
RU FLEX 73(1)	Report from study	06-Dec-2016	PROJ_AUDIT	Send for Medical Coding	Greene Mark	●	🔒
RU DA Holder Short Name 72(1)	Report from study	23-Nov-2016	PR_CODE	Send to QC	Greene Mark	●	🔒
RU HolderSHORT TEST 71(1)	Report from study	23-Nov-2016	22	Send for Medical Coding	Greene Mark	●	🔒
RU DA Holder Short Name 70(1)	Spontaneous	21-Nov-2016	N/A	Case Input	Greene Mark	●	🔒
DA Holder Short Name 69(2)	Report from study	18-Nov-2016	PR_CODE	Send for Medical Coding		●	🔒
RU DA Holder Short Name 68(5)	Report from study	08-Nov-2016	22	Send to QC	Greene Mark	●	🔒
RU DA Holder Short Name 67(3)	Report from study	01-Nov-2016	DPT	Case Processing Finished	Greene Mark	●	🔒
RU DA Holder Short Name 66(1)	Report from study	01-Nov-2016	PR_CODE	Case Input	Bruce Lee	●	🔒
DA Holder Short Name 65(1)	Report from study	30-Oct-2016	DPT	Send to QC		●	🔒

Рис. 2. Сообщения, внесённые в систему по фармаконадзору

1. General Info - RU_HolderSHORT_TEST_78(1): Assign to: Greene Mark; Version: Draft

Case Version #: 1

Reporter Country: Russian Federation

Occurrence Country: Russian Federation

Received Date: 14-Dec-2016

Project: N/A

Verbatim term: Term

Reporter Comments: Initial

Initial/follow-up: Initial

Reported: [X]

Case Type: Spontaneous

Medically Confirm: [X]

Worldwide unique case identification number

Other sender's case #: []

Regulatory authority's case #: []

Рис. 3. Заполнение сообщения в системе по фармаконадзору

Система также поддерживает автоматическое формирование документального следа, хранение электронных записей и архива версий.

2. Медицинское кодирование и контроль качества. Затем пользователь переходит к этапам медицинского кодирования и контроля качества. Система поддерживает кодирования по различным словарям, в том числе MedDRA, ATh, ICD/МКБ-10.

3. Репортирование. На следующем этапе происходит создание срочных и периодических отчётов для дальнейшего репортирования сообщений в регуляторные органы. Система не только поддерживает создание срочных (CIOMS I и др.) и периодических отчётов, но и осуществляет автоматический контроль сроков их подачи (рис. 4).

Всю информацию можно выгрузить в Excel, Word, PDF, XML, SAS и других удобных форматах. Система поддерживает E2B-compliant выгрузку. Возможна выгрузка данных случая в XML формате для электронной подачи в EudraVigilance и FAERS. Система также снабжена трекером сообщений о беременности.

4. Анализ накопленных данных, выявление и обработка сигналов. Завершающий этап — анализ накопленных данных, выявление и обработка сигналов, составление отчётов и форм по требуемым ша-

блонам, а также сводных отчётов для периодических отчётов.

Эффективность использования автоматизированной системы

При анализе данных, полученных после использования системы FlexDatabases в одной из крупнейших российских фармкомпаний, было установлено, что скорость бизнес-процессов увеличилась в 15 раз. Обработка случаев НПР из литературных и интернет источников, которая раньше занимала 49 дней, после установки системы стала занимать лишь 3 рабочих дня.

Для расчётов ниже мы взяли данные другой российской фармкомпания за 2015—2016 гг. В 2015 г. система только внедрялась в бизнес-процессы компании, данные за 2016 г. получены при стабильном использовании системы.

За это время количество внесённых в систему сообщений увеличилось в 2,5 раза (рис. 5).

Увеличилась скорость обработки сообщений. В 2016 г. 42% всех случаев были закрыты в течение 48 ч, что в 10 раз превышает показатели за 2015 г., тогда только 4% случаев были закрыты за это время (рис. 5).

Увеличился процент заполненности случаев, что свидетельствует об улучшении качества репортиру-

Рис. 4. Подготовка формы CIOMS I в системе по фармаконадзору

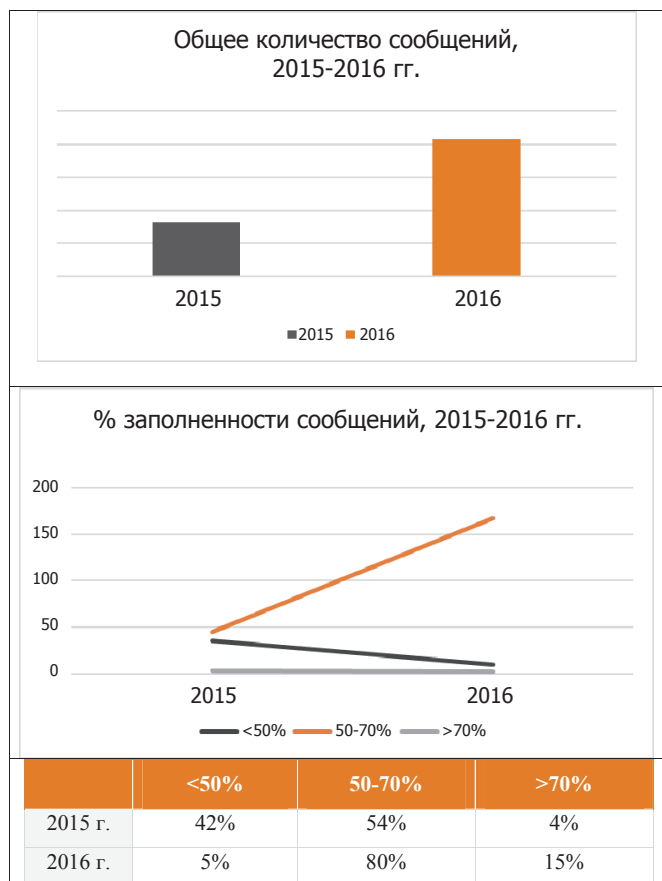


Рис. 5. Эффективность использования системы FlexDatabases

емых данных, что в итоге должно привести к повышению безопасности препарата. Согласно данным Росздравнадзора, в 2015 г. 30% сообщений о НПР, регистрируемых в России, не содержали достаточного объёма информации, чтобы установить связь между приёмом препарата и возникшей НПР. Это проблема не только России, но и других стран. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что в XXI веке одной из основных причин преждевременной

смерти стали побочные реакции от употребления лекарственных препаратов.

Мы разбили все случаи, зарегистрированные в системе, на 3 основных группы: случаи, заполненные менее 50%, от 50% до 70% и более 70%. За 100% мы приняли стандартный объём информации, которая собирается согласно документации ICH E2B.

На примере одной из компаний в 2016 г. 5% случаев заполнены менее 50%, 80% случаев заполнены от 50—70%, 15% заполнены более 70%. В 2015 г. 42% случаев заполнены менее 50%, 54% случаев заполнены от 50—70%, 4% заполнены более 70% (рис. 5).

Выводы

Система по фармаконадзору компании FlexDatabases позволяет автоматизировать процессы фармаконадзора от получения сообщений о нежелательных явлениях, их обработки, включая кодирование, до их подачи в регуляторные органы в соответствии с международными и локальными требованиями.

Внедрение онлайн системы по фармаконадзору приводит к улучшению качества и повышению эффективности процессов фармаконадзора. Увеличивается объём информации в рамках одного сообщения и количество обрабатываемых сообщений. Улучшается качество репортируемых данных и скорость их обработки.

FlexDatabases стали первой российской компанией, которая предложила готовое решение для автоматизации процессов фармаконадзора. Система зарекомендовала себя и на международном рынке — мировая организация MSSO (Maintenance and Support Services Organization) внесла FlexDatabases в официальный список вендоров, поддерживающих MedDRA кодирование и SMQ запросы. Система также успешно прошла независимый аудит от международной компании.

Литература

1. Решение №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03 ноября 2016 г.
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R2), Current Step 4 version dated 5 February 2001.
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH M2 EWG, Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1), Final Version 2.3 Document Revision February 1, 2001.
4. <http://www.meddra.org/how-to-use/tools/commercial-tools>.
5. <http://www.flexdatabases.com/en/other-solutions/pharmacovigilance>.

Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов

Кузьмина А.В.¹, Асеская И.Л.^{1,2}, Поливанов В.А.¹, Зырянов С.К.²

¹ — ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора, г. Москва

² — Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. *Цель.* Изучить частоту и структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков группы карбапенемов, на основе анализа российской базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. *Материалы и методы.* В данное исследование было включено 161 спонтанное сообщение, поступившее в российскую базу данных нежелательных реакций за период с 01.01.2012 г. по 01.08.2014 г., где в качестве подозреваемого препарата указан антибиотик группы карбапенемов. Для выявления случаев медицинских ошибок использовались утверждённые в РФ инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям. *Результаты.* Частота медицинских ошибок при использовании антибактериальных препаратов группы карбапенемов составила 24,8% назначений. Отправители самостоятельно указали на ошибки при применении лекарственного препарата только в 5,0% случаев. Наиболее распространёнными видами медицинских ошибок (44,0%) при использовании карбапенемов являются различные нарушения дозового режима. В большинстве случаев (20,0% всех выявленных ошибок) антибиотик вводили с меньшей кратностью, чем того требует инструкция по его медицинскому применению. *Выводы.* Результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют о низком уровне распознавания лекарственных ошибок отправителями спонтанных сообщений. Следует обратить особое внимание врачей на важность соблюдения режимов дозирования антибиотиков и значимость верной кратности введения карбапенемов.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, карбапенемы, медицинские ошибки, фармаконадзор, спонтанные сообщения

Medication errors associated with carbapenems

Kuz'mina A.V.¹, Asetskaia I.L.^{1,2}, Polivanov V.A.¹, Zyryanov S.K.²

¹ — Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products" of Roszdravnadzor, Moscow

² — Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute, FGAOU VO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. *Purpose.* The purpose of this study was to discover the prevalence and types of medication errors associated with the use of carbapenems. *Materials and methods.* We analyzed 161 spontaneous reports concerning adverse drug reactions associated with the carbapenems. All the reports were submitted to the Russian pharmacovigilance database between 01.01.2012 and 01.08.2014. Approved prescribing drug information, standards of medical care and practical guidelines for certain conditions were used to identify medication errors associated with specific products. *Results.* The prevalence of medication errors associated with the use of carbapenems was 24,8%. The reporters indicated medication error-related term only in 5,0% of these cases. The most common types of identified medication errors (44,0%) were deviations from the recommended dosing scheme, in most cases (20,0%) medication errors resulted from wrong frequency of administration of the antibiotic. *Conclusions.* The results of this study show that the reporters rarely recognize and identify medication errors. We suggest emphasizing the importance of compliance with the dosage regimen of antibiotics; the frequency of administration of carbapenems is critical.

Keywords: antibiotics, carbapenems, medication errors, spontaneous reports, pharmacovigilance

Автор, ответственный за переписку:

Кузьмина Анна Вячеславовна — главный специалист Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора; 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1; тел.: +7 (905) 783-07-09; e-mail: alimova.an@yandex.ru

Введение

Карбапенемы являются уникальным классом антибиотиков со «сверхшироким» спектром антимикробной активности. По своей эффективности при инфекциях различной локализации карбапенемы зачастую превосходят противомикробные препараты других групп, используемых как в качестве монотерапии, так и в комбинациях, что позволяет успешно использовать этот подкласс антибиотиков при жизнеугрожающих инфекциях. Тем не менее, в последние годы отношение к карбапенемам как к антибиотикам глубокого резерва меняется, поскольку неадекватная стартовая антимикробная терапия, особенно при тяжёлом клиническом течении болезни, сопровождается статистически значимым увеличением летальности [1]. По информации отчётов, представленных DSM Group, в 2013 г. максимальные темпы роста по объёмам продаж в сегменте лечебно-профилактических учреждений в подгруппе J01 — антибактериальные препараты для системного применения — принадлежали антибиотикам меропенем и тиенам [2]. Важно отметить, что антибиотик меропенем входит в топ-20 брендов по стоимостным объёмам госпитальных закупок России в течение последних лет М 2014-2015 гг. [3], но связано это, вероятнее всего, с высокой стоимостью препарата, и, в меньшей степени, с частотой его применения в сравнении с другими классами бета-лактамов антибиотиков.

В связи с тем, что карбапенемы показаны при тяжёлых инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной микрофлорой [4], последствия медицинских ошибок (МО) при использовании антибактериальных препаратов (АБП) этой группы могут быть особенно серьёзными, так как неверное использование антибиотика чревато неэффективностью лечения, что, в данном случае, грозит пациенту опасными осложнениями вплоть до летального исхода. Кроме того, неверное применение антибиотиков приводит к росту лекарственной устойчивости микроорганизмов, что может иметь существенные последствия для всего мирового здравоохранения.

В Правилах надлежащей практики фармаконадзора — руководстве, разработанном регуляторными органами государств-членов Евразийского экономического союза — представлено следующее определение: ошибка применения лекарственного препарата (ЛП) — это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приёме лекарственного препарата [5].

Учитывая клиническую значимость антибиотиков, и карбапенемов в частности, чрезвычайно важным является получение объективной информации обо всех возможных эффектах противомикробной фармакотерапии. Только постоянный мониторинг

за находящимися в обращении лекарственными препаратами позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. Одним из основных методов фармаконадзора во многих странах, в том числе в РФ, является метод спонтанных сообщений (СС). Метод основан на информировании специалистами здравоохранения уполномоченного федерального органа (в РФ — Росздравнадзора) о выявляемых нежелательных реакциях (НР) лекарственных препаратов. СС вносятся в национальную компьютерную базу данных, детальный анализ которой позволяет не только получить ценные сведения о безопасности ЛП, в том числе антибиотиков, при их применении в широкой клинической практике, но и выявить случаи их ошибочного использования, определить приоритетные проблемы в этой области и разработать меры, направленные на снижение рисков антибактериальной терапии.

Цель работы

Изучить структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков группы карбапенемов, на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

Материалы и методы

Объектом исследования в данной работе были спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, возникших на фоне применения АБП группы карбапенемов, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 г. по 01.08.2014 г.

Анализу подлежали первичные сообщения с учётом важной информации, содержащейся в некоторых повторных сообщениях. Исключались из исследования дубликаты и невалидные СС.

Для выявления случаев медицинских ошибок, связанных с назначением АБП, использовались утверждённые в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/>, а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям, которые встречались в нашем исследовании.

В работе использовалась классификация возрастных периодов человека, основанная на принятой Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2012 году периодизации [6]. Были выделены следующие группы: от рождения до 17 лет — детский возраст, от 18 до 44 лет — молодой возраст, 45—59 лет — средний возраст, 60—74 года — пожилые, 75—89 лет — старческий возраст, а после 90 — долгожители.

В анализ вошли АБП группы карбапенемов, зарегистрированные в РФ, со следующими международ-

ными непатентованными наименованиями (МНН): меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем. В России также зарегистрирован ЛП с МНН дорипенем, но в АИС Росздравнадзора за указанный период времени сообщений о развитии нежелательных реакций при использовании этого лекарственного препарата не поступало.

Результаты

Всего в работу было включено 161 первичных СС о НР, возникших на фоне использования АБП группы карбапенемов. Информация повторных СС учитывалась в 22 случаях. При анализе факты совершения МО при применении антибиотиков группы карбапенемов были выявлены в 40 сообщениях, т.е. в 24,8% случаев. Из них отправители самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата в 2 СС (5,0%). В 31 СС содержались сведения о совершении одной медицинской ошибки, в 5 СС — о двух МО, в одном СС — о трёх. Таким образом, общее количество обнаруженных ошибок составило 50.

В 50,0% СС был указан женский пол пациента (20 СС), в 42,5% (17 СС) — мужской. В 7,5% случаев (3 СС) информация по данному разделу отсутствовала.

Ошибки при применении указанных ЛП встречались у лиц разного возраста (табл. 1). Чаще всего МО выявлялись у детей (27,5%), а также у взрослых людей до 60 лет (молодой и средний возраст — по 25%).

Таблица 1

Количество СС с медицинскими ошибками при применении антибиотиков группы карбапенемов у людей разных возрастных групп

Возраст	Количество СС (абс.)	%
0—17 лет (дети)	11	27,5%
18—44 лет (молодой)	10	25,0%
45—59 лет (средний)	10	25,0%
60—74 (пожилой)	6	15,0%
75—89 лет (старческий)	0	0
90 лет и старше (долгожители)	3	7,5%
Не указан	0	0
Всего:	40	100%

Карбапенемы являются препаратами для лечения тяжёлых инфекций, требующих госпитализации больного, поэтому 97,5% всех НР были зарегистрированы в стационарах. Однако в одном сообщении было указано, что препарат с МНН меропенем использовался амбулаторно.

Всего на ЛП с МНН меропенем за выбранный нами временной интервал было получено 76 СС, случаи неверного применения этого антибиотика были

выявлены в 20 СС (26,3%). Общее количество обнаруженных МО составило 24 (рис. 1).

В исследование было включено 71 СС о развитии НР при использовании ЛП с МНН имипенем/циластатин. МО были обнаружены в 18 (25,4%) из них. Общее число МО равнялось 24.

На ЛП с МНН эртапенем в базе данных было зарегистрировано 14 СС, в 2 из них содержалась информация о МО (14,3%).

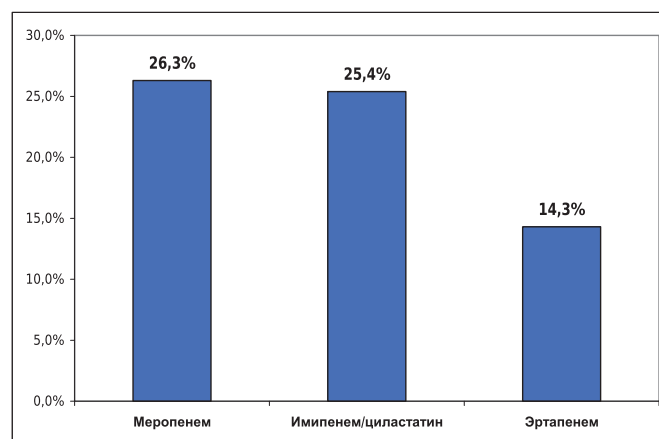


Рис. 1. Доля сообщений с медицинскими ошибками при применении различных антибактериальных препаратов группы карбапенемов

Все группы выявленных нами МО при использовании карбапенемов представлены в табл. 2.

Наиболее распространённым видом выявленных нами ошибок при использовании карбапенемов являлись различные нарушения дозового режима (42,0%). Данные о меньшей кратности введения антибиотика были представлены в 10 СС (20,0%), при этом в трёх из этих случаев сообщалось о неэффективности проводимой терапии. Согласно утверждённой инструкции, у пациентов без нарушения функции почек меропенем следует вводить каждые 8 ч. В 5 СС содержалась информация о необоснованном назначении данного препарата 2 раза в день, в 1 СС — об однократном суточном введении этого антибиотика при лечении нозокомиальной пневмонии. Средняя терапевтическая доза имипенема/циластатина в большинстве случаев должна быть разделена на 3—4 введения. Нами были выявлены 4 случая использования при тяжёлой инфекции имипенема/циластатина 2 раза в сутки. По своему режиму дозирования эртапенем выгодно отличается от двух других представителей группы карбапенемов, так как у пациентов в возрасте старше 13 лет кратность применения этого ЛП составляет 1 раз в сутки. Ошибок, связанных с неверной кратностью введения препаратов с МНН эртапенем, в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Превышение рекомендованной дозы встречалось в 14,0% СС с МО (7 СС), использование необоснован-

Таблица 2

Виды и доли ошибок, допускаемых при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов

Виды МО	Число случаев	%
Меньшая кратность применения	10	20,0
Использование в дозе, превышающей рекомендованную	7	14,0
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	3	6,0
Большая длительность лечения	1	2,0
Малая длительность лечения	1	2,0
Назначение при наличии противопоказаний	7	14,0
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	7	14,0
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	7	14,0
Применение при отсутствии показаний / по незарегистрированному показанию	5	10,0
Нерациональная смена АБП	1	2,0
Неверная оценка эффективности лечения	1	2,0
Всего:	50	100

но низкой дозы ЛП — в 6,0% (3 СС). В одном из полученных СС была указана малая длительность антибактериальной терапии и не приведено каких-либо причин досрочной отмены противомикробного препарата. Ещё в одном извещении сообщается, что пациент получал имипенем/циластатин по показанию уросепсис в течение 2,5 мес., при этом возбудитель заболевания не указан, также нет данных анамнеза пациента (в частности, информации о иммунном статусе). Следует отметить, что согласно существующим рекомендациям, длительность лечения внутривенными антибиотиками даже в самых тяжёлых случаях не должна превышать 4—6 нед [7—9].

В 7 СС (14,0%) содержалась информация о назначении АБП при наличии противопоказаний к его использованию. В 3 случаях противопоказанием являлась выраженная гиперчувствительность (анафилактические и тяжёлые кожные реакции) на антибиотики пенициллиновой группы в прошлом. Игнорирование анамнестических данных у двух пациентов привело к развитию серьёзных аллергических реакций, одна из которых потребовала prolongации госпитализации больного, другая представляла угрозу жизни пациента. Четыре случая касались использования меропенема у детей в возрасте до 3 мес. Следует отметить, что ещё в одном сообщении было указано, что меропенем был назначен ребёнку в возрасте 26 дней по показанию — менингит, но в дополнительной информации имеются пояснения, что трёхкратные посевы спинномозговой жидкости выявили рост *Klebsiellae pneumoniae*, чувствительной только к меропенему и амикацину. Учитывая результаты микробиологического исследования, назначение данного АБП, безусловно, является обоснованным, и этот случай не был отнесён к медицинским ошибкам.

По 7 СС (14,0%) приходится на случаи несвоевременной отмены ЛП при развитии НР и поздней

смены антибиотика при отсутствии признаков его эффективности. В частности, в одном из сообщений описано, что 20-летний мужчина продолжал получать меропенем в течение 10 дней, не смотря на нарастание лейкоцитоза. Подобная тактика привела к развитию у пациента сепсиса. В другом случае указывается, что пациентке 37-и лет с отягощённым аллергоанамнезом (аллергия на пенициллины, цефалоспорины) был назначен меропенем. Согласно инструкции по медицинскому применению подозреваемого ЛП с МНН меропенем, противопоказанием к его использованию являются только тяжёлые реакции гиперчувствительности на другие бета-лактамы антибиотиков, поэтому по данному пункту назначение не было признано ошибочным. Тем не менее, при появлении у больной кожной сыпи лечение данным ЛП было продолжено и через двое суток у пациентки развился ангионевротический отёк, который по оценке репортера представлял угрозу её жизни.

Было выявлено 5 СС, где содержалась информация о том, что антибиотики класса карбапенемов применялись вне зарегистрированных показаний. Так, ЛП с МНН имипенем/циластатин назначались при следующих состояниях: лихорадка, «снижение слуха на фоне тубоотита», менингоэнцефалита, а также с противовоспалительной целью. В 1-м СС о развитии НР при использовании АБП с действующим веществом эртапенем в качестве повода к его назначению указана «ампутация матки с придатками» без конкретизации риска или наличия инфекционного процесса.

Согласно общепринятым рекомендациям, первоначальная оценка эффективности АБТ проводится через 48—72 ч после начала лечения [10, 11]. В 1-м случае вывод об отсутствии эффективности препарата меропенем (в СС репортером указывалась только одна НР — неэффективность лекарства) был

сделан уже через сутки от начала приёма этого антибиотика.

Еще в 1-м сообщении содержится информация о смене меропенема при его неэффективности у пациента с менингоэнцефалитом на имипенем/циластатин. Имипенем/циластатин вызывает судорожный синдром чаще, чем другие бета-лактамы антибиотики [12], в связи с чем, в отличие от меропенема и дорипенема, имипенем не показан при инфекциях нервной системы. Частота развития судорог, по данным различных клинических исследований, составляет 1,4% при применении имипенема, 0,5% — при применении меропенема и 0,2% — при применении дорипенема [13]. Согласно современным клиническим рекомендациям по антибиотикотерапии, имипенем/циластатин не следует использовать для лечения менингита. Кроме того, хотя исследования антимикробной активности карбапенемов *in vitro* отчётливо показывают различия между препаратами [14], различий в клинической эффективности между имипенемом и меропенемом в подавляющем большинстве исследований выявлено не было [1]. Также необходимо отметить, что MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* и металло-β-лактамаз-продуцирующие грамотрицательные микроорганизмы обладают устойчивостью ко всем карбапенемам [15]. В связи с этим, в данном случае, при отсутствии ответа на терапию меропенемом, можно ожидать также неэффективность и имипенема/циластатина.

Обсуждение полученных результатов

Общее количество извещений, полученных на антибиотики класса карбапенемов, в нашей работе было небольшим — всего 161 СС, отсутствовали извещения о развитии НР на современный карбапенем — дорипенем. Отчасти это обусловлено относительно редким использованием препаратов данной группы по сравнению с другими представителями бета-лактамов. Также следует отметить тот факт, что НР при применении карбапенемов сложны для выявления. Как уже отмечалось ранее, эти антибиотики используются при серьёзных инфекциях, на фоне тяжёлого состояния пациентов, в связи с чем многие возникающие в процессе лечения симптомы могут расцениваться врачами как проявления/осложнения основного заболевания, а не следствие использования лекарственного препарата. Ещё в 1976 г. D.W.Vere первым описал способность неблагоприятных реакций лекарственных средств выступать под маской заболеваний, указав, что клиническая ситуация иногда может быть настолько сложной, что её составляющие, связанные с препаратами, остаются незамеченными [16].

Проведённый нами за период с 01.01.2012 г. по 01.08.2014 г. анализ российской базы СС о НР, возникших при применении АБП группы карбапенемов, показал, что лекарственный препарат назначал-

ся с МО в 24,8% случаев. Согласно нашим данным, средняя доля ошибок при использовании карбапенемов сопоставима с таковой при применении цефалоспоринов (25,2%), но ниже, чем при использовании антибиотиков пенициллинового ряда, для которых ошибки были выявлены в 37,1% назначений [17].

Работ по изучению МО при использовании именно антибиотиков группы карбапенемов ни в российской, ни в зарубежной литературе нами обнаружено не было. Однако имеются статьи, где приводится информация, полученная путём анализа СС и отражающая общую частоту МО при использовании всех лекарственных препаратов. Так, по данным Норвежского совета по вопросам здравоохранения, в 2007 г. в 27% всех сообщений о нежелательных побочных реакциях лекарственных средств содержалась информация о медицинских ошибках [18]. Похожие цифры были получены и в России. С целью выяснения роли медицинских ошибок в возникновении неблагоприятных побочных реакций В.К.Лепехиным, Е.А.Овчинниковой и соавт. был проведён анализ спонтанных сообщений, поступивших в Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств за период с 1997 по 2000 гг. Было установлено, что на долю лекарственных осложнений вследствие медицинских ошибок приходилось 27,4%. Авторы статьи также упоминают, что чаще всего причиной возникновения неблагоприятных побочных эффектов в результате ошибок врачей являлись препараты группы противомикробных лекарственных средств [19]. Таким образом, наши данные согласуются с результатами, полученными другими авторами.

Ведущее место по частоте встречаемости при применении карбапенемов занимают ошибки, связанные с меньшей кратностью введения противомикробного препарата (20,0% всех МО). Все бета-лактамы, в том числе и карбапенемы, обладают время-зависимой бактерицидной активностью, которая характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели микроорганизма. Основным параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает его минимальную подавляющую концентрацию для конкретного возбудителя [20]. Поэтому для обеспечения эффективности карбапенемов чрезвычайно важно соблюдать кратность их введения. Нарушения дозового режима чреваты серьёзными последствиями, такими как неэффективность лечения и формирование резистентных штаммов микроорганизмов.

В ходе нашей работы было выявлено, что отправители самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата только в 2 СС из 40 (5,0%), при этом соответствующий термин в разделе описания НР был выбран только в одном из этих сообщений, во втором извещении

информация о факте МО содержалась в разделе СС «дополнительная информация». Полученные при детальном анализе СС данные позволяют говорить о том, что большинство ошибок при применении ЛП остаются нераспознанными. Отправителям следует знать, что при заполнении карты-извещения в разделе «описание нежелательной реакции», кроме термина, характеризующего выявленную НР, необходимо обязательно указать термин, кодирующий факт совершения медицинской ошибки. В электронной базе данных «Фармаконадзор» имеется встроенный словарь, который содержит целый ряд таких терминов, и отправитель может выбрать тот, который наилучшим образом подходит для описания конкретной ситуации. Практическим врачам необходимо также напомнить об одном из основных международных принципов метода СС: извещение о НР не может быть основанием для наказания и преследования врача (в частности, не может быть использовано в качестве доказательства при возникновении судебных исков в связи с врачебными ошибками). Ошибки при применении ЛС, как и другие проблемы, связанные с лекарственной терапией, необходимо выявлять и анализировать, так как только таким образом можно разработать методы их предупреждения.

Заключение

На основании анализа национальной базы спонтанных сообщений о НР было выявлено, что доля

извещений с МО при применении АБП группы карбапенемов, составляет 24,8%. В 15,0% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно 2 и более ошибок.

Результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют о низком уровне (5,0%) распознавания лекарственных МО отправителями СС.

Доли СС с МО при применении меропенема и имипенема/циластатина приблизительно одинаковы и составляют 26,3% и 25,4% случаев, соответственно. Наименьшая доля СС с МО была выявлена для препаратов с МНН эртапенем — 14,3%.

Наиболее распространёнными видами МО (44,0%) при использовании карбапенемов являются различные нарушения дозового режима. В большинстве случаев (20,0% всех выявленных МО) АБП вводили с меньшей кратностью, чем того требует инструкция по его медицинскому применению.

Метод анализа спонтанных сообщений является достаточно эффективным способом выявления ошибок при применении лекарственных препаратов. Очень важно направлять информацию обо всех случаях развития нежелательных реакций в результате неверного использования лекарственных средств в органы фармаконадзора для её учёта, дальнейшего анализа и разработки мер по предотвращению подобных эпизодов. Это позволит повысить эффективность и безопасность медикаментозной терапии и тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи.

Литература

1. Березняков И.Г. Карбапенемы: мифы и действительность. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2003; 2 (5): 126—43.
2. DSM GROUP. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России. Итоги 2013 г.: 41. Available from: URL: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf.
3. Интернет-ресурс. Available from: URL: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>.
4. Белоусов Ю.Б., Кузес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И., ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014; 414.
5. Правила «Надлежащей практики фармаконадзора». Термины и определения. Проект, редакция от 06.11.2014, согласована РБ, РК, РФ. Available from: URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>.
6. Интернет-ресурс. Available from: URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/>.
7. Dellinger P.R., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb; 41 (2): 580—637.
8. SWAB guidelines for Antibacterial therapy of adult patients with Sepsis. 2010.
9. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. Crit Care Clin. 2009 Oct; 25 (4): 733—51.
10. Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Амиров Н.Б., Потапова М.В., Лысенко Г.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых. Казань 2011; 28—41.
11. Козлов С.Н., Стрелюцкий Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: 2009; 448.
12. Aronson J. K., editor. Side Effects of Drugs Annual 33. A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions. Elsevier. 2011; 492.
13. Zhanel G.G., Ketter N., Rubinstein E., Friedland I., Redman R. Overview of seizure-inducing potential of doripenem. J Drug Saf. 2009; 32 (9): 709—16.
14. Яковлев С.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами: как с ними бороться? Consilium Medicum. 2008; 10 (1): 44—9.
15. Kollef M.H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. J Respir Care. 2004; 49 (12): 1530—4.
16. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. Adverse Drug React Bull. 1976; 60: 208—11.
17. Zyryanov S., Asetskaya I., Kuzmina A., Polivanov V. Medication Errors Associated With the Use of Beta-Lactam Antibiotics in Russian Federation. Open Forum Infect Dis. 2016; 3 Suppl 1: 984.
18. Simonsen B.O., Johansson I., Daehlin G.K., Osvik L.M., Farup P.G. Medication knowledge, certainty, and risk of errors in health care: a cross-sectional study. BMC Health Services Research. 2011; 11: 175.
19. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. Качественная клиническая практика 2002; 1: 71—7.
20. Зырянов С.К., Козлов Р.С., Макушкин Б.Б. Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016; 18 (2): 125—8.

Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год

Титова А.Р.¹, Асечкая И.Л.^{1,2}, Поливанов В.А.¹, Зырянов С.К.²

¹ — ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора, г. Москва

² — Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. Цель. Изучить и сравнить общую структуру применения лекарственных препаратов у детей «вне инструкции» за 2012 и 2015 гг. на основе анализа национальной базы данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. Материалы и методы. Проведён сравнительный анализ 341 спонтанных сообщений о развитии серьёзных нежелательных реакций у детей, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г. и 467 таких спонтанных сообщений, зарегистрированных в 2015 г. Для верификации «off-label» назначений использовались утверждённые в РФ инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов. Результаты. Установлено, что 58,7% лекарственных препаратов в 2012 г. и 47,5% — в 2015 г., использование которых сопровождалось развитием у детей серьёзных осложнений фармакотерапии, было назначено с нарушением рекомендаций официальных инструкций. Наиболее часто в педиатрической практике «off-label» назначались противомикробные средства системного действия и препараты для лечения заболеваний нервной системы. Основными видами «off-label» нарушений являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов и в возрасте, не разрешённом в инструкции. Выводы. Проведённое исследование подтверждает известное положение о небезопасности практики использования у детей медикаментов «off-label». Показано, что метод спонтанных сообщений эффективен в изучении проблем безопасности лекарственных средств у пациентов детского возраста.

Ключевые слова: дети, лекарственные препараты, «off-label» назначения, спонтанные сообщения, фармаконадзор

The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012

Titova A.R.¹, Asetskaya I.L.^{1,2}, Polivanov V.A.¹, Zyryanov S.K.²

¹ — Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for the Expertise, Stocktaking and Analysis of Circulation of Medical Products» of Roszdravnadzor, Moscow

² — Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute, FGAOU VO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. Purpose. To study and compare the structure of off-label drug use in children in 2012 and 2015 by means of analysis of the national pharmacovigilance database. Materials and methods. We conducted a comparative analysis of 341 spontaneous reports about serious adverse reactions in children, submitted to the Russian pharmacovigilance database in 2012, and 467 suchlike spontaneous reports registered in 2015. Approved in the Russian Federation prescribing drug information was used to identify «off label» drug use. Results. It was established that 58,7% of suspected medicines in 2012 and 47,5% in 2015, the use of which was associated with the development of serious complications in pharmacotherapy in children, were prescribed with deviations from the recommendations of approved prescribing drug information. Systemic antimicrobial agents and drugs for the treatment of nervous system diseases were the most common groups of drugs prescribed off-label in pediatric practice. The main types of off-label violations were inappropriate indications, deviations from the recommended dosage regimen and the use of a drug in the age group of patients, wherein the drug has not been approved. Conclusion. Our research confirms, that the practice of off-label drug use in children is not safe. It is shown that spontaneous reporting is an effective method of study the problems of drug safety in children.

Keywords: children, drugs, «off label» drug use, spontaneous reports, pharmacovigilance

Автор, ответственный за переписку:

Титова Александра Романовна — специалист I категории Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора; 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1; тел.: +7 (917) 546-42-31; e-mail: alex-fedotova@yandex.ru

Введение

В последние десятилетия в мировом здравоохранении особое внимание уделяется проблеме безопасности использования современных лекарственных средств (ЛС). Действительно, ни один лекарственный препарат (ЛП) не является полностью безопасным и имеет определённые риски развития нежелательных реакций (НР). По ряду причин дети относятся к особо уязвимой категории пациентов. Во-первых, в растущем организме ребёнка могут изменяться процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛП [1]. Кроме того, ЛС способны специфически влиять на когнитивное и физическое развитие, иммунную систему и половое созревание ребенка. Вследствие этого осложнения лекарственной терапии у детей часто носят специфический характер и отличаются от профиля нежелательных эффектов у взрослых [2–4]. Во-вторых, по этическим и экономическим причинам клинические исследования (КИ) ЛП с участием детей проводятся редко, в связи с чем ограничен арсенал лекарственных препаратов, разрешённых к использованию у пациентов детского возраста [2]. Вот почему в клинической практике врача педиатра особую актуальность приобретает проблема назначения ЛС с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций, обозначаемая термином «off-label drug use» или «применение «вне инструкции»» [5].

С учётом приведённых данных становится очевидной необходимость более тщательной оценки безопасности применения лекарств в детской популяции, в том числе, назначенных с нарушением официальных рекомендаций. Метод спонтанных сообщений (СС), основанный на добровольном или в соответствии с законодательными требованиями информировании специалистами здравоохранения официальных органов фармаконадзора о выявляемых нежелательных реакциях, позволяет выявлять проблемы безопасности, связанные с назначением ЛП в пострегистрационном периоде. Анализ информации, внесённой в электронную национальную базу данных спонтанных сообщений о НР, даёт возможность получить ценные сведения об осложнениях медикаментозной терапии при применении ЛС в широкой клинической практике в целом, а также исследовать проблему применения ЛП «off-label».

Цель исследования

Изучить и сравнить общую структуру применения лекарственных препаратов у детей «вне инструкции» за 2012 и 2015 гг. на основе анализа национальной базы данных СС о нежелательных реакциях.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели методом ретроспективного анализа были изучены СС о развитии НР у детей в возрасте до 18 лет, поступившие в отечественную компьютерную базу данных подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора за 2012 и 2015 гг. Были отобраны сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) (определённая, вероятная, возможная), содержащие информацию о развитии серьёзных НР.

Степень достоверности причинно-следственной связи оценивалась по шкале Наранжо (1981 г.) [6].

Серьёзность НР устанавливалась в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в редакции от 03.07.2016 г.

В работе использовалась анатомо-терапевтико-химическая классификация ЛС (АТХ) [7].

Распределение детей по возрастным группам проводилось в соответствии с классификацией, предложенной Н.П.Гундобиным, согласно которой выделяют период новорождённости (до 4 нед.), период грудного возраста (4 нед. — 12 мес.), дошкольный период (1 год — 3 года), дошкольный период (3—7 лет), младший школьный период (7—12 лет) и старший школьный период (12—17 лет) [8].

«Off-label» назначения классифицировались следующим образом: использование ЛП в возрасте, официально не разрешённом в инструкции по медицинскому применению; назначение ЛС по незарегистрированным показаниям; использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП [4, 9]. К отдельным видам «off-label» назначений нами отнесены нарушение целостности твёрдой неделимой лекарственной формы и использование биологического препарата без предварительного введения пробной дозы в случаях, когда данные запреты/требования указаны в инструкции по медицинскому применению назначаемых медикаментов.

Для верификации «off-label» назначений использовались утверждённые в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, опубликованные на сайте государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10,0 для Windows. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с указанными критериями было отобрано и проанализировано 341 СС, поступившее в базу данных «Фармаконадзор» в 2012 г., и 467 СС, зарегистрированных в 2015 г.

Так как в одном извещении в качестве подозреваемого могли выступать сразу несколько ЛС, количество препаратов превышало число проанализированных СС (382 ЛП в 2012 г. и 516 ЛП — в 2015 г.).

По результатам проведенного анализа нами установлено, что в 2012 г. 224 (58,7%) из 382 подозреваемых ЛП, приведших к развитию серьезных НР у детей, назначались с нарушениями инструкций по медицинскому применению. Следует отметить, что при использовании 165 ЛП (43,2%) было выявлено одно «off-label» нарушение, а назначение 59 ЛП (15,5%) сопровождалось сразу несколькими нарушениями. Без нарушений официальных инструкций были назначены менее трети ЛП (30,6%). В 2015 г. «off-label» было назначено 245 (47,5%) из 516 подозреваемых медикаментов, ответственных за развитие серьезных НР у детей. При этом 194 ЛП (37,6%) назначены с одним «off-label» нарушением, а 51 ЛП (9,9%) — с несколькими нарушениями. Лишь треть

ЛП (33,7%) назначена без нарушений официальных рекомендаций (табл. 1). Оценить правильность назначения некоторых медикаментов (41 — в 2012 г., 97 — в 2015 г.) не представлялось возможным ввиду отсутствия в сообщениях такой необходимой информации, как масса ребенка, доза и показание к назначению ЛП, путь его введения; в некоторых случаях в извещениях отсутствовали данные сразу по нескольким важным параметрам.

Таким образом, в 2015 г. получен несколько меньший процент назначений ЛП с нарушением инструкций по медицинскому применению — 47,5% по сравнению с 58,7% в 2012 году ($p=0,0009$). Однако следует отметить, что качество сообщений, полученных в 2015 г., уступало качеству извещений, поступивших в базу данных в 2012 г. Об этом свидетельствует более высокий процент тех ЛП, правильность назначения которых невозможно было оценить из-за отсутствия важной информации в сообщениях (18,8% в 2015 г. против 10,7% в 2012 г., $p=0,0010$, см. рис. 1).

В 2012 г. большинство назначенных с нарушениями ЛП, согласно классификации АТХ, относились к двум классам ЛС — противомикробным препаратам системного действия (102; 45,5%) и медикаментам для лечения заболеваний нервной системы (46; 20,6%).

Таблица 1

Варианты назначений подозреваемых ЛП в 2012 и 2015 гг.

Группа ЛП	Количество ЛП, абс. (2012 г.)	Количество ЛП, % (2012 г.)	Количество ЛП, абс. (2015 г.)	Количество ЛП, % (2015 г.)
ЛП, назначенные без нарушений	117	30,6	174	33,7
ЛП, правильность назначения которых сложно оценить	41	10,7	97	18,8
ЛП, назначенные с 1 нарушением	165	43,2	194	37,6
ЛП, назначенные с 2 и более нарушениями	59	15,5	51	9,9
Всего:	382	100,0	516	100,0

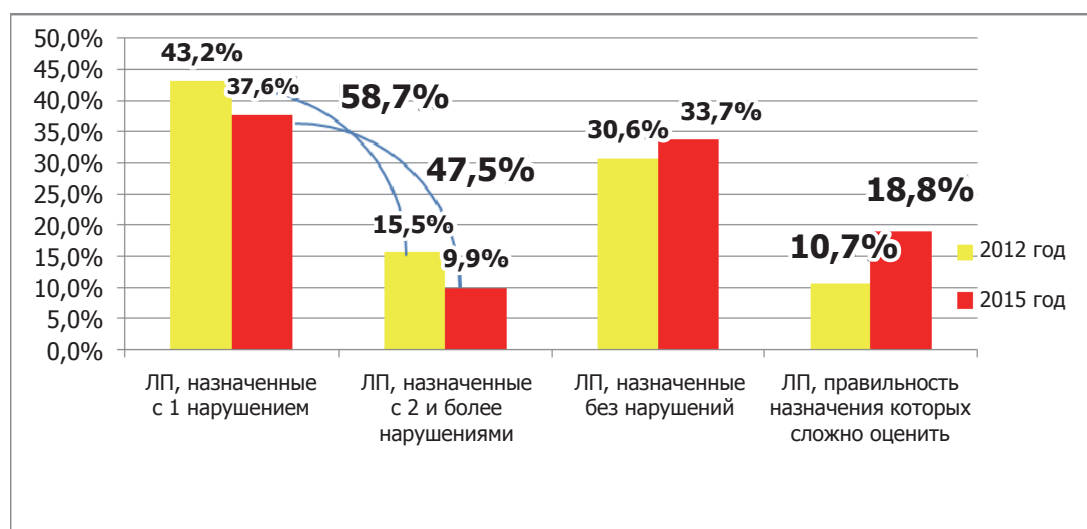


Рис. 1. Варианты назначений подозреваемых ЛП в 2012 и 2015 гг.

Структура ЛП, подозреваемых в развитии серьёзных НР у детей в 2012 г., в том числе назначенных не в соответствии с предписаниями официальных инструкций, согласно АТХ — классификации представлена в табл. 2.

Таким образом, в 2012 г. в 11 из 13 представленных групп ЛП доля выявленных «off-label» назначений составляла 50% и выше. Самые высокие показатели отмечены в группах препаратов для лечения заболеваний крови и системы кроветворения (класс В) и ЛС, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ (класс А) — 80% и 77%, соответственно, самый низкий — в группе гормональных препаратов для системного назначения (класс Н) — 33,3%.

Анализ, проведённый в 2015 г., также продемонстрировал, что большинство назначенных с наруше-

ниями ЛП, согласно классификации АТХ, относится к классу J (99; 40,4%) и классу N (70; 28,6%). При этом доля выявленных «off-label» назначений составила 50% и выше в 6 из 12 репрезентированных групп ЛП. Самые высокие показатели зарегистрированы для ЛС, влияющих на мочеполовую систему и половые гормоны (класс G) и препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (класс C) — 100% для обоих классов, без ошибок были назначены гормональные препараты для системного назначения (класс H) и ЛС класса V (прочие препараты) (табл. 3).

Таким образом, структура ЛП, назначенных у детей «off-label» в 2012 и 2015 гг., незначительно различалась лишь в отношении доли нерегламентированного применения нескольких групп лечебных средств.

Таблица 2

Структура ЛП, назначенных с нарушениями инструкций, согласно АТХ-классификации (2012 г.)

Название класса ЛП по АТХ классификации	Код класса	Общее количество назначенных ЛП (абс.)	% от общего количества назначений	Количество ЛП, назначенных с нарушениями (абс.)	% от количества «off-label» назначений	% «off-label» назначений в группе
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	13	3,4	10	4,5	77,0
Кровь и система кроветворения	B	10	2,6	8	3,7	80,0
Сердечно-сосудистая система	C	3	0,8	2	0,9	66,7
Дерматологические препараты	D	4	1,0	3	1,3	75,0
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,5	1	0,4	50,0
Гормональные препараты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,8	1	0,4	33,3
Противомикробные препараты системного действия	J	166	43,5	102	45,5	61,4
Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	L	27	7,1	17	7,6	63,0
Костно-мышечная система	M	22	5,8	15	6,7	68,2
Нервная система	N	96	25,1	46	20,6	47,9
Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	P	2	0,5	1	0,4	50,0
Дыхательная система	R	26	6,8	15	6,7	57,7
Прочие препараты	V	6	1,6	3	1,3	50,0
Нет		2	0,5	0	0,0	0,0
Всего:		382	100,0	224	100,0	

Таблица 3

Структура ЛП, назначенных с нарушениями инструкций, согласно АТХ-классификации (2015 г.)

Название класса ЛП по АТХ классификации	Код класса	Общее количество назначенных ЛП (абс.)	% от общего количества назначений	Количество ЛП, назначенных с нарушениями (абс.)	% от количества «off-label» назначений	% «off-label» назначений в группе
Пищеварительный тракт и обмен веществ	A	32	6,2	21	8,6	65,6
Кровь и система кро- ветворения	B	14	2,7	5	2,0	35,7
Сердечно-сосудистая система	C	1	0,2	1	0,4	100,0
Дерматологические препараты	D	3	0,6	2	0,8	66,7
Мочеполовая система и половые гормоны	G	2	0,4	2	0,8	100,0
Гормональные препа- раты для системного назначения (исключая половые гормоны)	H	3	0,6	0	0,0	0,0
Противомикробные препараты системного действия	J	226	43,8	99	40,4	43,8
Противоопухолевые и иммуномодулиру- ющие препараты	L	31	6,0	10	4,1	32,3
Костно-мышечная система	M	24	4,6	9	3,7	37,5
Нервная система	N	135	26,1	70	28,6	51,9
Дыхательная система	R	38	7,4	26	10,6	68,4
Прочие препараты	V	6	1,2	0	0,0	0,0
Нет	нет	1	0,2	0	0,0	0,0
Всего:		516	100,0	245	100,0	

Мы установили, что в 2012 г. при применении 224 ЛП было допущено 296 «off-label» нарушений, а в 2015 г. при назначении 245 ЛП — 303. Классификация выявленных нарушений представлена в табл. 4.

При этом, структура самих «off-label» назначений за оба года достоверно не различалась (во всех группах $p > 0,05$; рис. 2).

В 2015 г. несколько чаще препараты назначались в меньших дозах, чем того требуют официальные предписания, тогда как в 2012 г. преобладало превышение рекомендованных доз. Известно, что выбор оптимального дозового режима ЛП во многом определяет его эффективность и безопасность фармако-терапии. Так, использование низких доз часто сопровождается неэффективностью проводимой терапии, а высоких — повышает риски развития нежелательных реакций, что особенно актуально для препара-тов с узким терапевтическим диапазоном. Важно от-метить, что в нашем исследовании изучались случаи развития серьезных НР у детей, и в совокупности

выявленные нарушения дозового режима и способов применения ЛП составили более половины всех «off-label» назначений (51,7% в 2012 г. и 50,2% в 2015 г.). С нашей точки зрения, практическим врачам следует более внимательно относиться к соответствующим разделам инструкций по применению ЛП, особенно когда речь идет о лечении детей.

Отдельные виды «off-label» назначений за 2012 г. более подробно рассмотрены нами в статье, опубликованной в журнале «Педиатрия» имени Г.Н. Сперанского в 2016 г. [10], за 2015 г. — обсуждаются в статье, которая принята к публикации в журнал «Вестник Росздравнадзора».

Возрастная структура педиатрических пациентов в нашей работе за два изучаемых года представлена в табл. 5 и 6.

Как видно из представленных в табл. 5, 6 данных, по сравнению с 2012 г. в 2015 г. процент детей, получивших «off-label» назначения, оказался достоверно ниже (49,0% и 61%, соответственно, $p = 0,0008$), что

Таблица 4

Виды нарушений предписаний официальных инструкций

«Off-label» нарушение	Количество нарушений, абс. (2012 г.)	Количество нарушений, % (2012 г.)	Количество нарушений, абс. (2015 г.)	Количество нарушений, % (2015 г.)
Назначение ЛС по незарегистрированным показаниям	66	22,3	67	22,1
Назначение в дозах, превышающих рекомендованные	61	20,6	32	10,6
Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции	48	16,2	61	20,1
Назначение в меньших дозах, чем официально рекомендованные	40	13,5	49	16,2
Нарушение кратности применения	35	11,8	42	13,9
Использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению	27	9,1	22	7,3
Применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП	9	3,1	17	5,6
Использование ЛП без рекомендованного предварительного введения пробной дозы	6	2,0	3	1,0
Назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций	2	0,7	1	0,3
Нарушение целостности неделимой лекарственной формы	2	0,7	9	2,9
Всего:	296	100,0	303	100,0

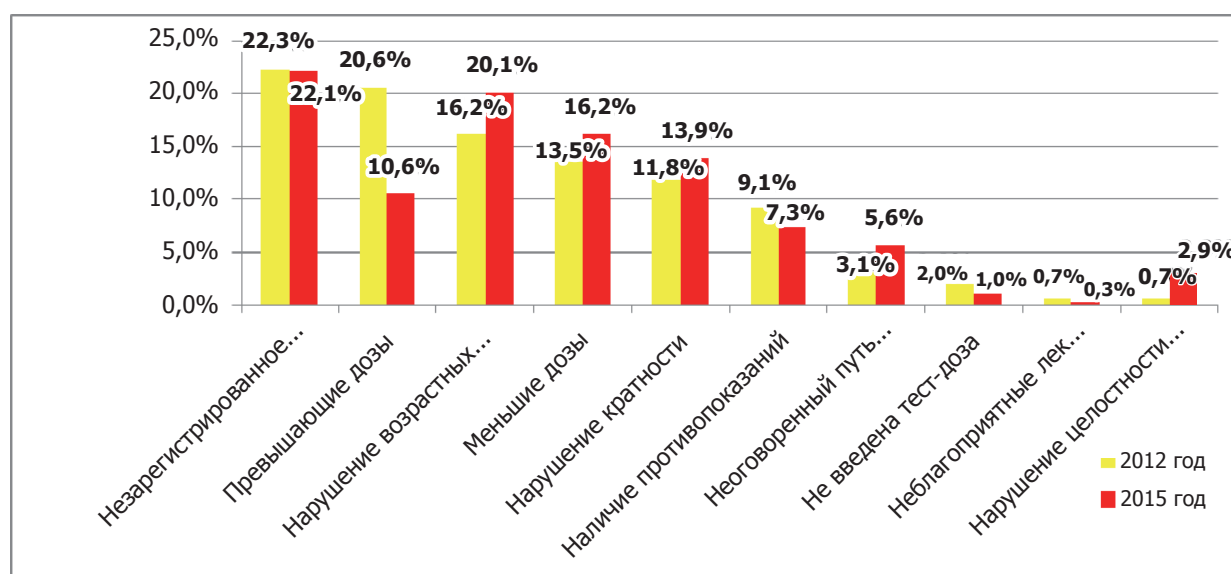


Рис. 2. Структура «off-label» назначений за 2012 и 2015 гг.

согласуется с более низким общим процентом ЛП, назначенных с нарушениями в 2015 г. Однако при этом следует учитывать проблему качества СС, которая обсуждалась выше.

В то же время, при расчёте количества «off-label» нарушений на одного ребёнка в разных возрастных группах, нами не было выявлено существенных различий. Самым высоким данный показатель оказался в группе новорождённых в 2015 г., но ограниченное количество СС для этой возрастной категории не позволяет делать окончательных выводов и требует дальнейшего изучения.

Обсуждение полученных результатов

Проблема «off-label» применения ЛП широко обсуждается во всем мире. По данным многих зарубежных исследований, практика назначений ЛП с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций в педиатрической популяции широко распространена, и количество таких назначений может достигать 50%, а по некоторым данным и 80% [11]. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, совпадают с приведённой статистикой.

Таблица 5

Распределение детей с «off-label» назначениями ЛП по возрастным периодам в 2012 г.

Возрастной период	Число детей, абс.	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (абс.)	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (%)	Количество «off-label» назначений (абс.)	Количество «off-label» назначений на 1 ребёнка
0—4 недели	6	4	66,7	5	1,3
1 мес. — 1 год	56	39	69,7	66	1,7
1—3 года	52	38	73,1	61	1,6
3—7 лет	86	50	58,4	65	1,3
7—12 лет	64	31	48,4	36	1,2
12—17 лет	77	46	59,7	63	1,4
Всего:	341	208	61,0	296	1,4

Таблица 6

Распределение детей с «off-label» назначениями по возрастным периодам в 2015 г.

Возрастной период	Число детей, абс.	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (абс.)	Число детей в группе, получивших «off-label» назначения (%)	Количество «off-label» назначений (абс.)	Количество «off-label» назначений на 1 ребёнка
0—4 недели	10	4	40,0	8	2,0
1 мес. — 1 год	68	31	45,6	42	1,4
1—3 года	95	43	45,3	54	1,3
3—7 лет	93	45	48,4	57	1,3
7—12 лет	90	52	57,8	72	1,4
12—17 лет	111	54	48,6	70	1,3
Всего:	467	229	49,0	303	1,3

По мнению многих авторов, проблема «off-label» назначений у детей во многом связана с тем, что в мире проводится ограниченное количество педиатрических КИ, как следствие, не велико число ЛП, одобренных для применения детьми. Развивая практику проведения клинических исследований с участием детей, США (FDA) и Европейский Союз (EMA) поэтапно (с 1997 по 2007 гг.) разрабатывали нормативную правовую базу, обязывающую производителей лекарственных препаратов проводить клинические испытания в детской популяции, если планируется их последующее применение у данной категории пациентов [12]. Однако, несмотря на предпринимаемые меры регуляторных органов США и ЕС по увеличению числа клинических исследований в детской популяции, количество их по-прежнему ограничено. Это связано, в том числе, и с тем, что решение об участии ребенка в клиническом исследовании принимают его родители.

В работе J.Cornu и соавт. отмечено, что частота использования нелецензированных препаратов и число «off-label» назначений до и после принятия регуляторных мер значительно не изменились [13]. А по данным финских авторов, количество назначений препаратов «off-label» с годами не только не снижается, но и прогрессивно растёт [14].

В Российской Федерации, согласно пункту 5 статьи 43 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», проведение клинических исследований в педиатрии носит рекомендательный характер и возможно «только если такое исследование необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если его целью является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей». Поэтому закономерны полученные в ходе нашего исследования высокие проценты ЛП, назначенные у детей с нарушением рекомендаций официально утверждённых инструкций. Достоверное снижение данного показателя с течением времени (с 2012 по 2015 гг.) следует оценивать с учётом отмеченного снижения качества получаемых сообщений (более высокого процента подозреваемых ЛП, правильность применения которых в 2015 г. оценить не удалось).

По нашим результатам большинство ЛП, назначенных с нарушениями, относятся к противомикробным средствам системного применения и медикаментам, использующимся в терапии заболеваний нервной системы.

По данным зарубежных и отечественных коллег, антибактериальные препараты в отношении «off-

label» назначений уже на протяжении нескольких лет занимают лидирующее положение [15, 16]. Однако в литературе встречаются исследования, демонстрирующие несколько отличающиеся результаты. Например, согласно материалам французского коллектива авторов, наибольшее количество назначений с нарушением инструкции по применению у детей зарегистрировано для ЛП, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ [17], а, по данным австралийских авторов, по количеству «off-label» назначений лидируют не противомикробные средства, а препараты для лечения заболеваний нервной системы [18].

Структура «off-label» назначений, полученная в ходе нашего анализа, также согласуется с результатами других исследователей. Так, во многих работах установлено, что среди нерегламентированных назначений наиболее часто регистрируется использование препаратов по незарегистрированным показаниям [19, 20]. По данным французских авторов, лидерами среди «off-label» назначений являются такие нарушения, как назначение препаратов по незарегистрированным показаниям, использование медикамента в более низкой дозе, чем рекомендуемая в инструкции по медицинскому применению, назначение препарата в превышающей дозе и нарушение возрастных ограничений [21]. Подобная структура «off-label» назначений выявлена и в нашем исследовании.

Многие исследователи отмечают, что применение ЛП «вне инструкции» чаще регистрируется у детей периодов новорожденности и грудного возраста [19, 22]. Однако приводятся и другие данные. Так, согласно результатам исследования, проведенного на Мальте, риску назначения препаратов «off-label» больше подвержены дети в возрасте от 1 мес. до 2 лет [23], в США — дети от 1 года до 5 лет [24]. Результаты нашего исследования пока не позволяют однозначно выделить группу детей, наименее защищенную в отношении назначений ЛП не в соответствии с утвержденными рекомендациями. Для решения этой и других проблем, связанных с безопасностью

лекарственной терапии в педиатрии, необходимо продолжить работу по анализу информации, поступающую в российскую базу данных СС о нежелательных реакциях.

Выводы

1. Проведенный анализ показал, что **58,7%** ЛП в 2012 г. и **47,5%** ЛП в 2015 г., использование которых сопровождалось развитием у детей серьезных НР, было назначено с нарушением рекомендаций официально утвержденных инструкций по медицинскому применению. Это подтверждает известное положение, что «off-label» назначения следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития НР.
2. 61% детей в 2012 г. и 49% пациентов детского возраста в 2015 г., у которых зарегистрированы серьезные осложнения фармакотерапии, получили хотя бы одно «off-label» назначение, что также свидетельствует о небезопасности данной практики применения ЛС.
3. В нашем исследовании наиболее часто у детей «off-label» назначались противомикробные лекарственные препараты системного действия и ЛС для лечения заболеваний нервной системы.
4. В ходе сравнительного анализа информации, полученной за 2012 и 2015 гг., нами не выявлено существенных различий в структуре назначений ЛП «вне инструкции». Основными видами «off-label» нарушений у детей являлись применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям, с нарушением дозовых режимов и в возрасте, не разрешенном в инструкции.
5. Метод спонтанных сообщений эффективен в выявлении и изучении структуры «off-label» назначений, что особенно актуально для детской популяции. Необходимо и далее совершенствовать систему национального фармаконадзора, что позволит обеспечить более эффективное и безопасное использование ЛП, в том числе в широкой педиатрической практике.

Литература

1. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. Медицинские новости, 2014; 11 (242): 6—12.
2. Тополянская С.В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 75: 6—10.
3. Blake K.V., Zaccaria C., Domergue F., La Mache E., Saint-Raymond A., Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. Paediatr Drugs. 2014 Aug; 16 (4): 309—19.
4. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 2: 37—41.
5. Решение совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_%2021112016_87 (дата обращения 10.03.2017).
6. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30 (2): 239—45.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. Oslo, 2016 URL: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf (дата обращения 09.03.2017)].
8. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. — СПб: Фолиант, 2009. — 1008 с
9. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Вестник НЦЭСМП. 2012; 3: 23—27.

10. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К., Глаголев С.В. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 75—84.
11. Грацианская А.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. *Заместитель главного врача*. 2012; 8.
12. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7: 1: 6—14.
13. Corny J., Lebel D., Bailey B., Bussi?res J.F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 Jul-Aug; 20 (4): 316—28.
14. Lindell-Osuagwu L., Hakkarainen M., Sepponen K., Vainio K., Naaranlahti T., Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr; 39 (2): 144—53.
15. Ekins-Daukes S., Helms P.J., Simpson C.R., Taylor M.W., McLay J.S. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jul; 60 (5): 349—5.
16. Костылева М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2013.
17. Joret-Descout P., Prot-Labarthe S., Brion F., Bataille J., Hartmann J.F., Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec; 37 (6): 1222—7.
18. Czarniak P., Bint L., Favi? L., Parsons R., Hughes J., Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PLoS One*. 2015 Mar 10; 10 (3): e0120630. doi: 10.1371/journal.pone.0120630.
19. Jobanputra N., Save S.U., Bavdekar S.B. Off-label and unlicensed drug use in children admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (3): 113—21.
20. Goločorbin Kon S., Iliković I., Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med Pregl*. 2015 Jan-Feb; 68 (1—2): 35—40.
21. Palmaro A., Bissuel R., Renaud N., Durrieu G., Escourrou B., Oustric S., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. 2015 Jan; 135 (1): 49—58.
22. Berdkan S., Rabbaa L., Hajj A., Eid B., Jabbour H., Osta N.E., Karam L., Khabbaz L.R. Comparative Assessment of Off-label and Unlicensed Drug Prescriptions in Children: FDA Versus ANSM Guidelines. *Clin Ther*. 2016 Aug; 38 (8): 1833—44.
23. Ellul I.C., Grech V., Attard-Montalto S. Paediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilisation study. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 (3): 123—34.
24. Czaja A.S., Reiter P.D., Schultz M.L., Valuck R.J. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 May-Jun; 20 (3): 186—96.

Оценка состояния проблемы нерегламентированных назначений в педиатрии: результаты опроса педиатров и родителей

Мардганиева Э.А., Рябченко В.А., Малышева Е.В., Фетисова Е.А.,
Кривогубец А.К., Абишев Р.Э., Раманатан К.

ООО «Новартис Фарма», Москва

Резюме. При проведении фармакотерапии у детей по-прежнему нерешённой остаётся проблема назначения лекарственных средств не в соответствии с инструкцией по их применению (*off-label*). В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость стимулирования проведения специально организованных клинических исследований, целью которых будет оценка эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов у детей в различных возрастных группах. Однако сложность организации клинических исследований в педиатрии связана не только с регуляторными аспектами, но и с непониманием важности подобных исследований врачами-педиатрами и родителями. Авторами было проведено исследование, целью которого стало выявление частоты *off-label* назначений в Российской Федерации в педиатрической практике и отношений врачей и родителей к подобного рода использованию лекарственных препаратов. В результате было установлено, что практика *off-label* назначений широко распространена в российском здравоохранении и является рутинной для большинства респондентов. Наиболее высокая частота *off-label* назначений отмечена в возрастной группе от 0 до 5 лет. Большинство врачей и родителей не считают себя ответственными за популяризацию клинических исследований, что указывает на необходимость общественного обсуждения проблемы. Родители выражают доверие врачам в выборе терапии или их рекомендациям о необходимости участия в клиническом исследовании. Выявлен портрет типичного «непримиримого противника» клинических исследований среди родителей.

Ключевые слова: *off-label*, педиатрия, клинические исследования, неинтервенционные исследования, дети, родители, фармацевтические компании, регуляции

The problem of off label drug use in pediatrics: pediatricians and parents survey results

Mardganieva E.A., Ryabchenko V.A., Malysheva E.V., Fetisova E.A., Krivogubets A.K., Abishev R.E., Ramanathan K.

LLC Novartis Pharma, Moscow, Russian Federation

Abstract. The problem of *off-label* use is still unsolved during the pharmacotherapy in children. In connection with the above, the need to stimulate the conduct of specially organized clinical studies, the purpose of which will be to evaluate the efficacy and safety of using drugs in children in different age groups, becomes evident. However the complexity of the organization of clinical studies in pediatrics is associated not only with regulatory aspects but also with lack of understanding of the importance of these studies by pediatricians and parents. The authors conducted a study aimed at finding out the frequency of *off-label* prescriptions in the Russian Federation in pediatric practice and doctors' and parents' attitude to this kind of use of medications. The study has shown the evidence that the *off-label* prescription practice is widely-used in healthcare in Russia and is routine for most respondents. The highest frequency of *off-label* prescriptions is observed in the group of children from 0 to 5 years. The majority of physicians and parents don't consider themselves responsible for popularization of clinical trials which indicates that this problem should be widely discussed in the society. Parents trust physicians in terms of therapy choices or their recommendations regarding participation in clinical trials. A portrait of a typical "staunch opponent" of clinical trials among parents.

Keywords: *off-label*, pediatrics, clinical studies, non-interventional study, children, parents, pharmaceutical companies, regulations

Автор, ответственный за перепиской:

Мардганиева Эльвира Айратовна – к.м.н., старший медицинский советник по клиническим исследованиям; ООО «Новартис Фарма», Москва; тел.: +7 (985) 723-87-21; e-mail: Elvira.Mardganieva@novartis.com

Введение

При проведении фармакотерапии у детей по-прежнему нерешённой остаётся проблема использования так называемых «нелицензированных» препаратов.

Понятие «*unlicensed drug*» включает в себя химические вещества, используемые в качестве лекарств, модификации разрешённых к использованию препаратов, импортные лекарственные средства (ЛС), разрешённые к применению в других странах) и назначения ЛС не в соответствии с инструкцией по их применению (*off-label*).

Известно, что до 75% лекарств в педиатрии применяются не по инструкции [1-4]. Говоря о проблеме *unlicensed* и *off-label* назначений, хочется отметить, что важен не сам факт отступления врача от существующих официальных рекомендаций. В конце концов, трудно заподозрить доктора в том, что его действие направлено во вред пациенту. Более того, в ряде ситуаций, например, в онкологии или токсикологии, нерегламентированное использование препаратов (цитостатиков, антидотов, средств паллиативной помощи) может быть оправдано, поскольку целью таких назначений является сохранение жизни пациента или облегчение его страданий [5].

Так, например, в России лекарственный арсенал лечения хронического персистирующего болевого синдрома в паллиативной педиатрии остаётся крайне ограниченным: нет пероральных форм морфина с немедленным высвобождением действующего вещества (короткого действия) для подбора базового обезболивания и купирования прорывной боли, нет таблеток, буккальных и интраназальных форм фентанила для применения при прорывной боли, нет гидроморфона, оксикодона, а также пластырей с детскими дозировками, не зарегистрирован метадон для применения у детей, нет наркотических препаратов, которые можно использовать у детей младше двух лет, не регламентирована возможность подкожной или внутривенной постоянной инфузии морфина на дому. Кроме того, в РФ продолжает использоваться ряд синтетических опиатов для купирования хронической боли, которые не рекомендованы ВОЗ для использования у детей в силу отсутствия больших рандомизированных клинических исследований и небезопасности их применения в педиатрической практике, в частности трамадол (не лицензирован для педиатрической практики во многих странах) и тримеперидин (промедол, который должен использоваться только для лечения острой боли) [6, 7].

Учитывая вышеизложенное, использующиеся в РФ лекарственные препараты для купирования хронического персистирующего болевого синдрома в абсолютном большинстве случаев назначаются *off-label*.

Однако при этом не может не волновать тот факт, что использование не разрешённого к применению

ЛС (*unlicensed*) или с нарушением инструкции по его применению (*off-label*) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта вследствие особенностей его фармакодинамических и фармакокинетических свойств в детском возрасте, а также возникновением нежелательных реакций [8].

В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость стимулирования проведения специально организованных клинических исследований, целью которых будет оценка эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов у детей в различных возрастных группах.

С этой целью регуляторы многих стран (США, страны Европейского Союза) утвердили различные руководства, которые бы всячески способствовали, а иногда и принудительно заставляли фармацевтические компании увеличивать количество клинических исследований в педиатрии. На протяжении многих лет регулирующие органы стран всячески побуждали фармацевтические компании к инициированию проведения клинических исследований у детей как в случае разработки и регистрации новых детских лекарственных форм препаратов, так и для добавления дополнительного детского показания в уже зарегистрированные ЛС [4, 9].

В настоящий момент на территории стран ICH (США, Европейский Союз, Канада, Швейцария, Япония и др.) введены в действие законодательные требования (регуляции) (Педиатрические регуляции №1901/2006 и поправка 1902/2006) которые предлагают производителям ЛС набор требований и поощрений за проведение высококачественных клинических исследований у детей. Регуляции применимы как новым, подаваемым на регистрацию ЛС, так и к новым показаниям и лекарственным формам уже зарегистрированных ЛС, как всё ещё обладающих патентной защитой или находящихся под действием свидетельства о дополнительной защите, так и ЛС с истекшими сроками патентной защиты.

В соответствии с этими регуляциями любой производитель, подающий заявку на регистрацию, должен предоставить результаты педиатрических клинических исследований в форме педиатрического плана разработки ЛС (PIP — Pediatric Investigation Plan), согласованного с новым педиатрическим комитетом Европейского агентства лекарственных средств. Согласно европейскому и американскому законодательствам, производители могут получить отказ от требований, если могут доказать, что ЛС не предназначено для использования у детей (например, ЛС для лечения болезни Альцгеймера), или получить отсрочку, если, например, проведение педиатрических клинических исследований задержит регистрацию ЛС у взрослых [1, 6].

В настоящий момент требование по предоставлению формы педиатрического плана разработки ЛС является обязательным требованием для всех

подаваемых на регистрацию в Европейском союзе новых ЛС. Начиная с 2009 года это требование стало обязательным для всех новых показаний, лекарственных форм и способов введения уже зарегистрированных ЛС.

В качестве преференций для производителей, соблюдение педиатрического плана добавляет дополнительные 6 месяцев к сроку действия патентной защиты препарата. Для некоторых типов препаратов (например, орфанные препараты) срок эксклюзивности данных будет продлеваться на два года свыше обычных 10 лет.

На сегодняшний день основным документом, регламентирующим процедуру регистрации ЛС на территории Российской Федерации, является № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. Согласно статье 18 часть 16 «Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения»: «Клинические исследования лекарственного препарата для медицинского применения в целях его государственной регистрации проводятся в Российской Федерации в порядке, установленном статьями 38-44 настоящего Федерального закона. Отчёт о проведённых исследованиях включается в состав раздела клинической документации регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения. Для лекарственных препаратов для медицинского применения, в отношении которых в результате экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения в качестве орфанного лекарственного препарата, такая возможность признана и в отношении которых проведены клинические исследования, выполненные за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики и правилами Надлежащей клинической практики, допускается включение в состав раздела клинической документации вместо отчёта о результатах клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения, проведённых в Российской Федерации, отчёта о результатах клинических исследований, выполненных за пределами Российской Федерации» [10].

Так как № 61-ФЗ не включает в себя подробных требований к процедуре внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению ЛС, то многие эксперты ошибочно считали, что в случае внесения изменений в инструкцию по применению с целью расширения возрастного показания, требуются локальные клинические исследования. В большинстве случаев это касалось регистрации детского возрастного показания. По данной причине, многие фармацевтические компании отказывались подавать на регистрацию изменения, особенно касающиеся расширения возрастного показания.

На сегодняшний день практика подачи изменений в регуляторные органы показала, что регуляторы пересмотрели своё отношение в регистрации детского возраста для препаратов, одобренных к применению у взрослых. Минздрав РФ принимает решения о регистрации новых показаний на основании данных клинических исследований у детей, проведённых в странах ICH [11].

Однако сложность организации клинических исследований в педиатрии связана не только с регуляторными аспектами. Широко распространено мнение, что ребёнок не может выразить своего отношения к исследованию и поэтому попадает в разряд уязвимых категорий, для которых участие в исследовании не желательно. Наряду с этим родители больных детей нередко не понимают, что означает информированное согласие и каковы его юридические последствия, а поэтому не способны принять осознанное решение [7]. В итоге многие полагают, что любое исследование с участием детей — это всегда опасно.

В этой связи нами было проведено неинтервенционное наблюдательное исследование (НИИ), т.е. исследования, в котором данные собирались путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

Цель исследования

Целью НИИ стало выявление частоты *off-label* назначений в РФ в педиатрической практике и отношений врачей и родителей к подобного рода использованию лекарственных препаратов.

Задачи исследования

Были сформулированы следующие задачи исследования:

- Оценка отношения врачей и родителей к вопросу возрастных ограничений использования зарегистрированных в РФ препаратов.
- Анализ опыта врачей и родителей по использованию препаратов *off-label* в педиатрической практике.
- Выявление отношения врачей и родителей к вопросу проведения клинических исследований у детей в РФ.

В ходе работы над проектом были выдвинуты следующие гипотезы:

- Врачи-педиатры и родители имеют опыт применения препаратов не по возрастным показаниям.
- Отсутствует понимание со стороны врачей и родителей законодательного регулирования при проведении клинических исследований в педиатрии, что ведёт к уклонению от участия в решении проблемы.

- Педиатры, которым необходимы качественные клинические исследования с хорошим уровнем доказательности, консервативны и пассивны в вопросах проведения клинических исследований.
- Нет понимания со стороны практикующего медицинского сообщества, как изменить отношение родителей к проведению клинических исследований у детей.

Методология исследования

С целью проверки данных гипотез проведены несколько видов НИИ: глубинное интервью, качественно-количественное исследование в аудиториях врачей и родителей (анкетирование).

В глубинном интервью приняли участие 5 врачей педиатрического профиля Детской Областной Клинической Больницы г. Ростова-на-Дону, Детской Городской больницы г. Севастополя. Выявлен порядок назначения препаратов в детском отделении, регламентирующие документы, определён спектр вопросов для анкеты. Опрошено 5 родителей пациентов, получавших препараты не по возрасту, имеющих опыт вовлечения в клинические исследования, определён общий фон родительского сообщества и спектр вопросов для анкеты.

Для проведения анкетирования в рамках качественно-количественного исследования было создано 2 зеркальных опросника для родителей и докторов педиатрического профиля на <https://docs.google.com>.

Анкета для врачей педиатрического профиля:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSesh4TiioGvvN_EN8NG9HRL5f_8Ti3EqhYnrmfCxTAQwrzsDA/viewform#responses

Анкета для родителей:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScwepj1VLAXINMsRCIjpNYIKAKoJ6iQkIFERpgAxFN0ytAfw/viewform#responses>

Критерии включения в исследование.

Родители: наличие 1 и более детей в возрасте от 1 года до 16 лет.

Врачи-педиатры: наличие текущей практики в педиатрическом направлении не менее 1 месяца.

Расчёт минимального размера выборки производился с помощью онлайн калькулятора <http://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html> со значением точности 90%, погрешности $\pm 10\%$.

В опросе приняло участие 60 врачей детских отделений стационаров Ростовской, Воронежской областей, Крымского Федерального округа и города Севастополя и 63 родителя (аналогичных территорий).

Результаты

По результатам анализа родительской популяции нами было установлено, что более половины (60%) опрошенных имеют опыт применения препаратов не по возрастным показаниям. В большинстве случаев препарат назначил врач (90%) и результаты лечения полностью удовлетворили родителей (в 94% случаев). Большинство опрошенных родителей доверяют врачам при выборе терапии, 69% готовы дополнительно проконсультироваться с врачом при возникновении такой ситуации.

Анализ анкетирования врачей (рис. 1) показал, что $\frac{2}{3}$ (67%) респондентов имеют опыт назначения препаратов не по возрастным показаниям. Чаще всего с такой практикой сталкиваются врачи в популяции детей от 1 года до 5 лет (63% врачей), 42% из них — у детей первого года жизни.

70% родителей и 40% врачей согласились с тем, что при отсутствии официального разрешения на применение лекарственного препарата в определённой возрастной категории требуется проведение специально организованных клинических исследований.

Все врачи считают, что клинические исследования необходимы для того, чтобы обеспечить детей необходимыми лекарственными препаратами. 80% врачей считают, что проблема действительно актуальна, однако почти $\frac{2}{3}$ (60%) врачей не готовы принять участие в клинических исследованиях даже при необходимости для их собственного ребёнка. Это преимущественно молодые люди 31-40 лет, имеющие 1 ребёнка до 5 лет, без хронических заболеваний. Только 20% врачей, принявших участие в анкетировании, сталкивались с участниками клинических исследований. Все врачи (100%) считают, что нужно действовать через родительские организации и пациентские сообщества для популяризации клинических исследований в обществе.

Результаты анкетирования врачей представлены на рис. 2-7.

Был выявлен чёткий портрет родителей, «не готовых принять участие в клинических исследованиях», даже если это будет необходимо их ребёнку, имеющие крайне негативное отношение к подобной практике. Это женщины 31-40 лет (80%), имеющие одного ребёнка от 1 года до 5 лет (60%). 70% из них не знают, как защищены права участников, 50% испытывают негативные чувства при упоминании о клинических исследованиях у детей, у 70% дети болеют 1-3 раза в год (среди них примерно половина — часто болеющие дети). При этом 60% указанных респондентов считают, что нужно проводить просветительскую работу в отношении клинических исследований через врачей.

Результаты анкетирования родителей представлены на рис. 8-15.

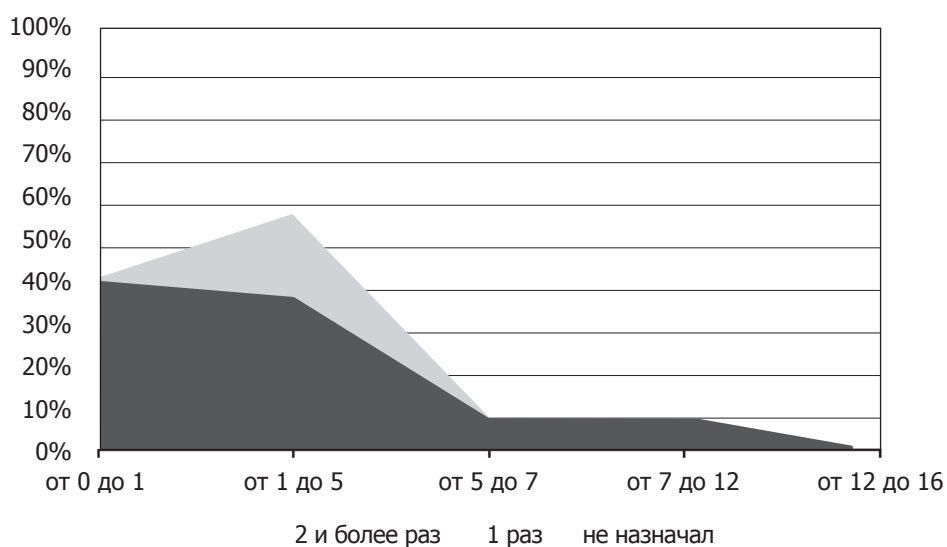


Рис. 1. Возрастная структура частоты *off-label* назначений (опрос врачей).

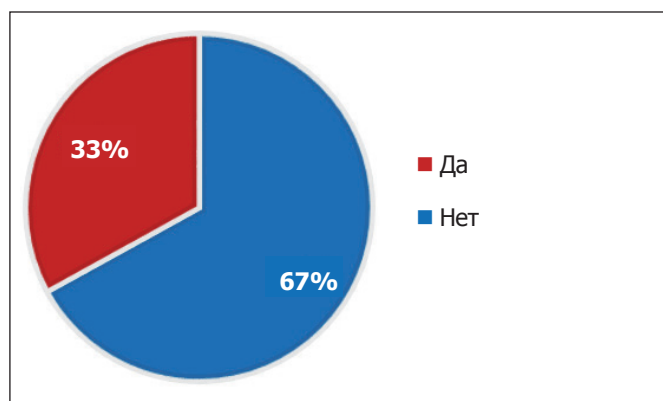


Рис. 2. Приходилось ли Вам назначать лекарства пациентам не по возрасту?

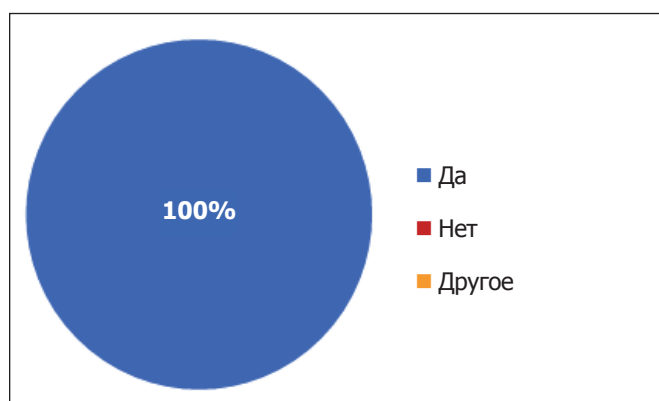


Рис. 3. Были Вы удовлетворены результатами лечения?



Рис. 4. Как по Вашему защищены права ребенка, участника исследования в РФ?



Рис. 5. Что, по Вашему мнению, является препятствием к согласию родителей на исследование?

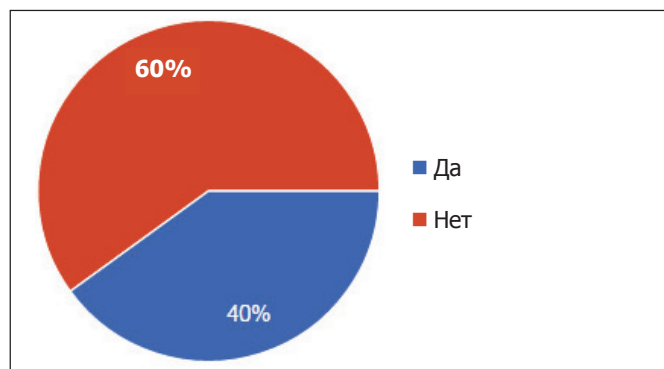


Рис. 6. Готовы ли Вы принять участие в исследовании, если это будет необходимо Вашему ребёнку?



Рис. 7. Как по Вашему мнению можно повысить лояльность общества к практике клинических исследований в России?

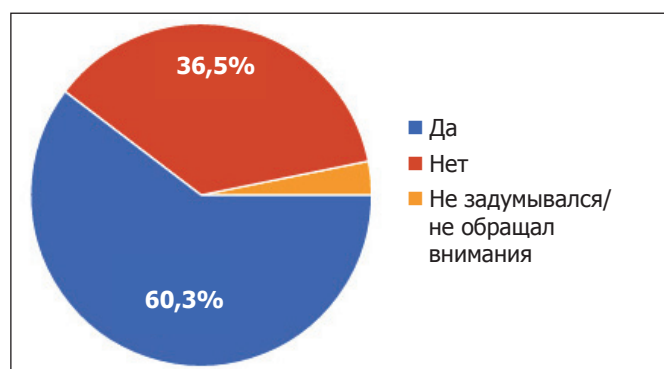


Рис. 8. Приходилось ли Вам давать ребёнку лекарство, которое не показано по возрасту?



Рис. 9. Если «Да», при каких обстоятельствах это случилось?

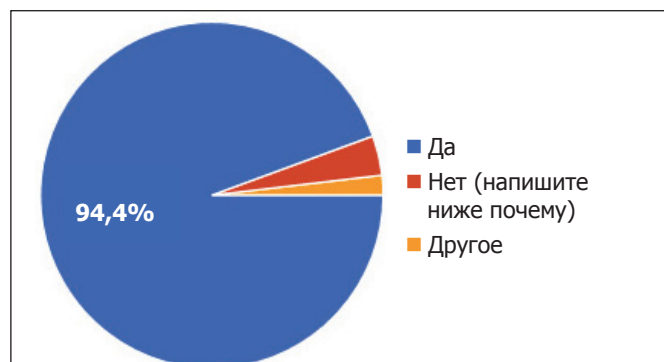


Рис. 10. Были Вы удовлетворены результатами лечения?



Рис. 11. Если Вы поймёте, что лекарство, которое собираетесь дать ребёнку, не подходит ему по возрасту, Вы:

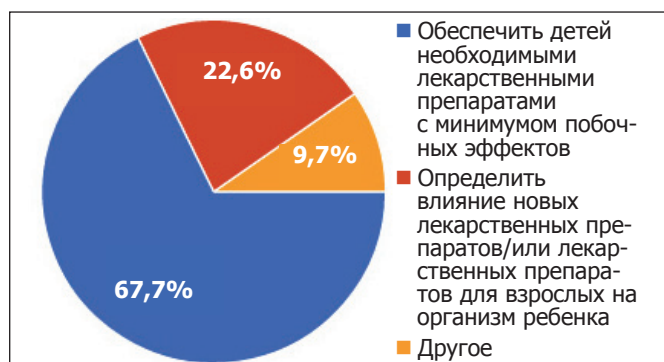


Рис. 12. Клинические исследования с участием детей на Ваш взгляд необходимы в большей степени, чтобы:



Рис. 13. Что по Вашему мнению является препятствием к согласию родителей на исследование?

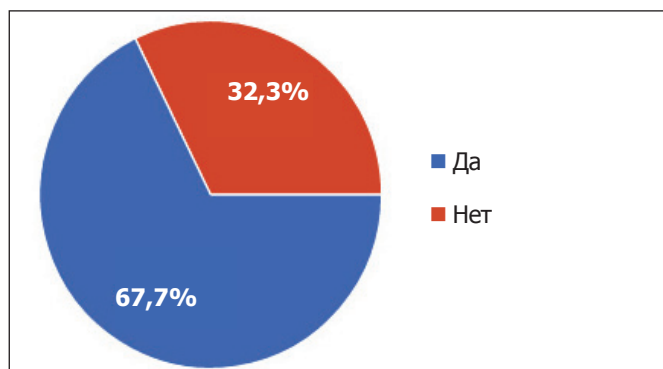


Рис. 14. Готовы ли Вы принять участие в исследовании, если это будет необходимо Вашему ребенку?

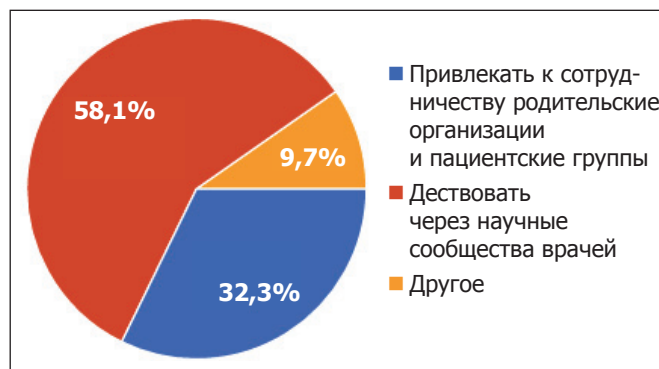


Рис. 15. Как по Вашему мнению можно повысить лояльность общества к практике клинических исследований в России?

Основные выводы:

- Большинство врачей и родителей имеют опыт применения препаратов *off-label* и полностью удовлетворены результатами лечения. Таким образом, практика *off-label* назначений широко распространена и является рутинной для большинства респондентов.
- Абсолютное большинство врачей и подавляющее большинство родителей не считают себя ответственными за популяризацию клинических исследований, что может быть следствием недостаточной осведомлённости и недостаточной транспарентности со стороны как регуляторных органов, так и индустрии в целом, что в свою очередь, указывает на необходимость общественного обсуждения проблемы. Возможным решением данной проблемы может быть повышение осведомлённости не

только профессионалов, но и широкого круга общественности.

- Большинство опрошенных родителей выражают доверие врачам в выборе терапии или проведении клинических исследований.
- Выявленный портрет «непримиримого противника» клинических исследований подчёркивает необходимость сфокусированной коммуникации с женщинами 31-40 лет, имеющими одного часто болеющего ребёнка в возрасте от 1 года до 5 лет. Целями данной коммуникации должны стать обсуждение прав участников исследования и снижение негативного восприятия клинических исследований в целом.
- С ситуацией *off-label* назначения чаще всего сталкиваются дети в возрасте от 0 до 5 лет. Таким образом, проведение клинических исследований необходимо прежде всего в этой возрастной группе.

Литература

1. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям [Электронный ресурс] Режим доступа <http://acto-russia.org>.
2. Баранов А.А. Российский национальный педиатрический формуляр и рациональное использование лекарственных средств у детей. // Практика педиатра. — 2007. — №9. — С.3—11.
3. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 2. С. 37-41.
4. Mott C.S. Allergy Medicine for Kids: Dosing and Labeling Can Be Complicated [Электронный ресурс]-Электрон.текстовые дан.-Режим доступа <http://mailchi.mp/med.html>, свободный. — Загл. с экрана.
5. Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии / под редакцией Кумировой Э.В., Зырянова С.К. — Москва: 2016. — 246 с.
6. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Том 7. — №1 С. 6 — 14.
7. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (*off-label*) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. // Педиатрическая фармакология. -2015. — Т. 12. — № 3. — С. 304—308
8. Pope C. Qualitative research in health care: assessing quality in qualitative research. // Ibid. — 2000. — Vol. 320. — 56—58.
9. Sutcliffe A.G. Prescribing medicines for children. // BMJ. — 1999 Jul 10; 319(7202):70-71.
10. Об обращении лекарственных средств /Постановление Правительства РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ [Электронный ресурс] -Режим доступа <https://www.book.ru/book/900087/view.html>.
11. Официальный сайт ICH [Электронный ресурс] Режим доступа <http://www.ich.org/home.html>.



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



Миссия:

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

Фокус:

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

Наши услуги:

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



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (910) 400-88-87

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru



НАУЧНО–ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ «ЗДОРОВЬЕ РОССИИ. СОЧИ 2017»

28-30 ИЮНЯ

СОЧИ, МОРПОРТ



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ,
ТЕХНОЛОГИЙ И ФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ И ЗАВТРА



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

ДОЛГОЛЕТИЕ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

ЗДОРОВЫЙ **ОБРАЗ ЖИЗНИ.** **WELLNESS**



**15 –
16 мая
Владикавказ**

I ФОРУМ ТРАВМАТОЛОГОВ- ОРТОПЕДОВ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА



Предварительные тематики:

- Эндопротезирование крупных суставов
- Артроскопическая хирургия
- Оказание экстренной помощи при сочетанной травме
- Актуальные вопросы детской травматологии-ортопедии
- Современные методы костнопластической хирургии
- Малоинвазивные технологии в травматологии и ортопедии
- Современные аспекты костной онкологии
- Реабилитация при повреждениях и заболеваниях костно-мышечной системы
- Современные принципы стабилизации при травмах и заболеваниях позвоночника
- Современные аспекты костной онкологии

19 ДЕКАБРЯ 2016 - начало ранней регистрации

19 ДЕКАБРЯ 2016 - начало приема тезисов

1 АПРЕЛЯ 2016 - окончание приема тезисов

3 АПРЕЛЯ 2017 - окончание ранней регистрации



Председатель оргкомитета:

Миронов С.П

*Директор ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова»,
главный внештатный специалист
травматолог-ортопед Минздрава России,
Президент ассоциации
травматологов-ортопедов России,
академик РАН*

Еськин Николай Александрович

*Заместитель директора по науке
ФГБУ «ЦИТО им.Н.Н. Приорова»*

Очкуренко Александр Алексеевич

*Заведующий организационно-методическим отделом
ФГБУ «ЦИТО им.Н.Н. Приорова», Профессор*

Гончаров Николай Гаврилович

*Заместитель директора по медико-биологическим
исследованиям НИЦ «Курчатовский институт»
Председатель Исполкома Ассоциации
травматологов-ортопедов России, Профессор*

Перминов Владимир Аркадьевич

*С. н. с. организационно-методического отдела
ФГБУ «ЦИТО им.Н.Н. Приорова», Ответственный секретарь
РАО и АТОР*

Ратманов Михаил Александрович

Министр здравоохранения Северной Осетии

Ремизов Олег Валерьевич

*Ректор Северо-Осетинской государственной
медицинской академии, Доктор медицинских наук*

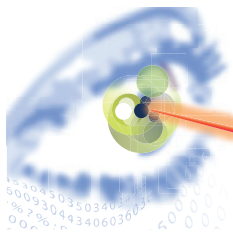
Уртаев Ролана Ахсарбекович

*Исполняющий обязанности главного врача
ФГУ «СКМЦ МЗ РФ»*

Сабаев Сергей Сосланович

Председатель Северо-Осетинского РО АТОР

www.atorkavkaz.ru/+7-499-705-79-25/info@atorkavkaz.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**

