

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

20 лет
журналу



№1 2021



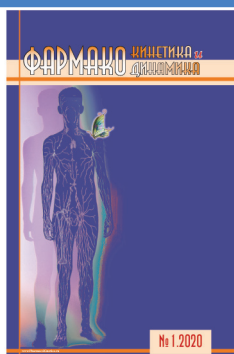
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей,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

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



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



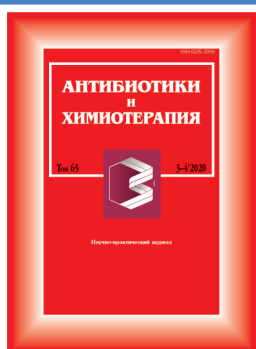
Журнал **«Фармакокинетика и Фармакодинамика»** освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их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



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

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

Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 08.03.2021.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей
Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций, номер свидетельства о регистрации
ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

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

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

Сайты

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

Журналы

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

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения
и препаратов на их основе

Дьяков И. Н., Зырянов С. К. 4

Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов
для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и
выпускниками медицинского вуза

Дерюшкин В. Г., Гацура С. В. 16

Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19

*Колбин А. С., Гомон Ю. М., Балыкина Ю. Е., Белоусов Д. Ю.,
Стрижелецкий В. В., Иванов И. Г.* 24

Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата
мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырём

Дьяков И. Н., Касян Г. Р. 35

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения
системной терапии и генно-инженерной биологической терапии

Круглова Л. С., Хотко А. А. 46

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Обзор исследований реальной клинической практики

Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. 56

Применение данных реальной клинической практики
для поддержки принятия регуляторных решений в США

Борзова М. А., Колбин А. С. 64

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Этические аспекты применения программного обеспечения
с технологией искусственного интеллекта

Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. 70

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии
тиоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении

*Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Грибова В. В., Окунь Д. Б.,
Савицкая Д. В.* 85

НЕКРОЛОГ

Памяти Юрия Николаевича Чернова 94



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

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

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

Editorial Board

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

Graduate group

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 08.03.2021
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators
Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certificate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

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

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

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

Sites

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

Journals

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

WEB-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base
Dyakov IN, Zyryanov SK.....4

Pharmacoeconomic analysis of the choice of antimicrobial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia by physicians and final year medical students
Deriushkin VG, Gatsura SV16

Socioeconomic and global burden of COVID-19
Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, Belousov DYU, Strizheletskiy VV, Ivanov IG.....24

Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder
Dyakov IN, Kasyan GR.....35

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Resource consumption and patient employability during systemic therapy and biological therapy
Kruglova LS, Hotko AA46

REAL-WORD STUDIES

Review of real-world data study
Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG.....56

Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States
Borzova MA, Kolbin AS.....64

BIOMEDICAL ETHICS

Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology
Khokhlov AL, Belousov DYU.....70

PROVISION OF DRUGS

The role of information service in rational pharmacotherapy with thioctic acid in patients in Preferential Medicinal Providing
Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB, Savitskaya DV85

OBITUARY

In Memory of YuN Chernov 94



Дорогие коллеги!

Несмотря на то, что живём мы сейчас с вами в крайне непростое время — вот уже год мы боремся с пандемией, не жалея себя спасаем жизни наших пациентов, тем не менее, у нас есть повод и для праздника! В 2021 году исполняется 20 лет нашему журналу!

20 лет — вполне почтенный возраст, за этот период наше издание сформировало свою авторскую позицию, привлекло широкий круг читателей, очертило круг интересов. Издание признано профессиональным сообществом, о чём свидетельствует статистика посещений страницы журнала в интернете (более 50 тыс. в месяц, 600 тыс. в год) и стабильный тираж печатной версии. Авторитет издания подтверждён и научными экспертами, доказательством чему является включение нашего журнала в Перечень ВАК. За годы существования наш журнал стал своеобразной, весьма заметной трибуной, которая используется авторами для сообщения медицинскому сообществу современной, актуальной и, самое главное, достоверной информации из мира лекарств. В последние годы мы на страницах нашего издания часто обсуждаем вопросы клинико-экономического анализа, справедливо считая, что ни одна, даже самая суперсовременная лекарственная технология не имеет смысла, если она не будет доступна в практическом здравоохранении. По-прежнему значительное место на страницах нашего издания занимают вопросы безопасности применения лекарственных средств, в том числе, мы часто анализируем соотношение польза—риск с позиции и с учётом реальной клинической практики. Не остаются без внимания и основные вопросы клинической фармакологии: современные методические подходы к оценке свойств лекарственных средств, этические аспекты клинических исследований. С учётом новых возможностей и веяния времени мы немало обсуждаем основные проблемы фармакогенетики и фармакометаболизма.

Тем не менее, 20 лет — это и вполне юный возраст. Журнал находится в динамическом развитии: у нас постоянно появляются новые рубрики, делятся результатами своих исследований, наряду с маститыми и знаменитыми, и молодые коллеги, ширится аудитория наших читателей. Нет сомнения в том, что во многом своими успехами и достижениями журнал (и многие из его авторов и читателей) обязан его основателю и первому главному редактору — члену-корреспонденту РАН, профессору Ю.Б. Белоусову. Именно идеи Юрия Борисовича легли в основу концепции журнала, именно благодаря его усилиям мы достигли современного положения и успехов.

Перед вами, дорогие читатели — первый в юбилейном году номер журнала. Мы пригласили к участию в нём наших давних друзей, коллег, партнёров, чтобы они смогли в праздничном номере рассказать об очередных своих достижениях, поделиться самой актуальной информацией. Мы ждём информацию, статьи, заметки, комментарии и от вас, и будем рады опубликовать всю достойную нашего журнала информацию на его страницах.

С юбилеем! Процветания журналу и всем нам на долгие годы!

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

Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе

Дьяков И. Н.¹, Зырянов С. К.²

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

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

Аннотация. Проблема эффективного контроля сахарного диабета (СД) является актуальной, в том числе и с точки зрения оптимального расходования ресурсов здравоохранения. Современные аналоги инсулина второго поколения и препараты на их основе улучшают компенсацию СД без выраженных нежелательных лекарственных реакций, прежде всего, без гипогликемий. Экономические сравнительные аспекты применения этих препаратов в отечественных условиях изучались ранее, однако в последнее время произошли как изменения цен на препараты, так и появились новые данные по клинической эффективности. *Материал и методы.* На основе опубликованных данных клинических исследований проведена сравнительная экономическая оценка применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300 ЕД/мл), инсулина деглудек (иДег), инсулина деглудек/инсулин аспарт (иДегАсп) в отечественных условиях как для «наивных» пациентов, так и для получавших инсулинотерапию ранее. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}) менее 7 %. Использовались данные как прямых сравнений эффективности в клинических исследованиях, так и данные не прямых сравнений с расчётом отношения шансов (OR) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* При СД 1 иГла 300 ЕД/мл при сопоставимой эффективности с иДег может давать экономию до 20 % в расходах на препараты и до 10 % по общим прямым медицинским расходам. При СД 2 иГла 300 ЕД/мл как у «наивных» больных, так и у тех, кто получал ранее инсулин, может принести экономию от 10 до 23 % в сравнении с иДег и иДегАсп. При рассмотрении варианта иГла 300 ЕД/мл + прандиальный инсулин эффективность равна иДегАсп, но иГла 300 ЕД/мл экономичнее. У больных СД 2 пожилого возраста и с почечной недостаточностью иГла 300 ЕД/мл эффективнее и экономичнее, чем иДег. *Заключение.* Эффективный контроль СД обоих типов с помощью современных аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет; фармакоэкономика; инсулин гларгин 300 ЕД/мл; инсулин деглудек; инсулин деглудек / инсулин аспарт

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-4-15>

Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

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

² — RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. Effective control of Diabetes Mellitus (DM) is an actual task from clinical and economic points of view. The second generation insulin analogs increase level of DM compensation without hypoglycemia. The economic aspects of their usage have been evaluated early, but it is still actual due to changes in prices and new data about clinical efficacy were published. *Materials and methods:* Clinical-economic comparison of insulin glargine 300 U/ml (iGla 300), insulin degludec (iDeg) and insulin degludec/insulin aspart (iDegAsp) in the Russian conditions has been performed in naïve patients' group as well as in the group of patients with previous insulin therapy. Number of patients with HbA_{1c} <7 % was chosen as efficacy criterion. Direct and indirect costs (medications, treatment of CV-complications, GDP loses etc.) were indicated and calculated based on the constructed model. *Results:* iGla 300 can give an economy till 20 % for medication cost and till 10 % for direct medical expenditures in compare with iDeg in DM Type 1. For both patients' groups iGla 300 can save 10-23 % of sources in compare with iGed and iDegAsp in DM Type 2. In DM2T iGla 300 had more efficacy and less cost in compare with iDeg in elderly patients with renal insufficiency. *Conclusion:* An effective control of DM with modern insulins is profitable from government position of payment due to decreasing expenditures for complications treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; pharmacoeconomics; insulin glargine 300 U/ml; insulin degludec; insulin degludec / insulin aspart

For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-4-15>

Введение

В настоящее время, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, число больных сахарным диабетом в мире достигло 425 млн человек, в основном за счёт роста диабета 2 типа (СД 2) [1]. При этом распространённость его составляет до 8,5 % в различных странах. В Российской Федерации распространённость СД 2 определена в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NATION — 5,4 %, что при экстраполяции на количество населения в возрасте от 20 до 79 лет означает, что численность пациентов с СД 2 в нашей стране не менее 6 млн человек [2]. Затраты на эффективный контроль СД 2 намного меньше, чем на больного с неадекватным контролем диабета. Существенные потери несёт государство из-за недополучения внутреннего валового продукта вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности [3]. Действующие международные и отечественные руководства по лечению СД рекомендуют подход к фармакотерапии, направленный на достижение не только индивидуальной цели лечения, но и уменьшения побочных эффектов применения лекарственных препаратов, в первую очередь гипогликемий [4]. В ряде стран с развитыми системами оказания медицинской помощи достигнуты определённые успехи в уменьшении числа макрососудистых осложнений СД 2 [5]. Связано это не в последнюю очередь с внедрением новых технологий лечения, к числу которых можно отнести применение аналогов инсулина [6].

Целесообразно рассматривать два поколения аналогов инсулина: инсулины гларгин в концентрации 100 ЕД/мл (иГла 100 ЕД/мл) и детемир относятся к первому поколению; к препаратам второго поколения следует отнести инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300 ЕД/мл) (Туджео СолоСтар, «Санofi-авентис Восток», Россия) и инсулин деглудек (иДег) (Тресиба ФлексТач, «Ново Нордиск», Дания). К препаратам на основе аналогов инсулина 2 поколения следует отнести комбинированное средство — инсулин деглудек / инсулин аспарт (иДегАсп) (Райзодег, «Ново Нордиск», Дания). Как известно, иГла 300 ЕД/мл отличается от своего предшественника лучшей переносимостью, сохранением эффекта после перевода с иГла 100 ЕД/мл, при этом стоимость лечения сокращается, что продемонстрировано в исследованиях реальной практики назначений в нашей стране [7]. Безопасность иГла 300 ЕД/мл, как и инсулина деглудек (иДег), в сравнении с иГла 100 ЕД/мл, оцененная прежде всего по числу гипогликемических состояний, доказана как в клинических испытаниях, так и в реальной практике [8–12]. Комбинация базального и прандиального аналогов инсулина в иДегАсп позволила существенным образом оптимизировать лечение СД 2, поскольку части больных требуется базал плюс терапия; в последнее

время всё чаще говорится об успешном его применении при СД 1 [13, 14].

Сравнительная фармакоэкономическая оценка иДег и иГла 300 ЕД/мл была сделана ранее [15, 16]. Однако за последнее время произошли изменения в стоимости препаратов, кроме того, затраты на контроль СД 2 с помощью иГла 300 ЕД/мл в сравнении с иДегАсп в условиях отечественного здравоохранения не подсчитывались.

Цель: провести комплексную сравнительную фармакоэкономическую экспертизу применения иГла 300 ЕД/мл с иДег 100 ЕД/мл, иДегАсп для контроля СД в условиях отечественного здравоохранения, принимая во внимание прямые медицинские расходы, базирующуюся на данных сравнительных клинических исследований, а также на результатах непрямых сравнений эффективности.

Задачи, которые решались в процессе экспертизы:

- Поиск литературы с целью изучения и сравнения клинической эффективности иГла 300 ЕД/мл и иДег для контроля СД 1, иГла 300 ЕД/мл с иДег, иДегАсп для контроля СД 2.
- Сравнение клинико-экономического эффекта иГла 300 ЕД/мл, иДег, иДегАсп.
- Оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравниваемых препаратов.

Материалы и методы

Использованы материалы опубликованных клинических данных по контролю заболевания, оценённому по количеству больных, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В анализ брались прямые (англ., Head-to-Head) сравнительные исследования, в случае отсутствия таковых проводилось не прямое сравнение через общего компаратора — иГла 100 ЕД/мл по общеизвестным правилам [17, 18]. Рассчитывали отношение шансов (англ., Odds Ratio; OR) получения клинического эффекта по контролю СД [19] по следующему алгоритму:

Определяли OR для сравнения иГла 300 ЕД/мл — иГла 100 ЕД/мл;

Определяли OR для сравнения иГла 300 ЕД/мл с иДег, с иДегАсп по формуле:

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

где: OR — отношение шансов;

A — частота достижения целевого уровня HbA_{1c} для одного препарата;

C — частота достижения целевого уровня HbA_{1c} для препарата сравнения;

B — частота недостижения целевого уровня HbA_{1c} для одного препарата;

D — частота недостижения целевого уровня HbA_{1c} для препарата сравнения.

При этом использовалась стандартная четырёх-полосная таблица (табл. 1)

Таблица 1

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов OR

Table 1

Matrix table for Odds Ratio calculation

Препараты Drugs	Достижение целевого уров- ня HbA _{1c} (n, %) Reaching the target level of HbA _{1c} (n, %)	Недостижение целевого уров- ня HbA _{1c} (n, %) Failure to achieve the target level of HbA _{1c} (n, %)	Всего Total
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

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

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

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

Отдельно рассматривались данные по пациентам, ранее не получавшим (группа 1) и получавшим инсулинотерапию (группа 2) для СД 2, а также для отдельных категорий больных (пожилые с почечной недостаточностью).

Исследования, отобранные для анализа, представлены в таблице 2.

Цены на сравниваемые препараты по государственному реестру предельных отпускных цен [29] с учётом средней оптовой надбавки [30] и НДС представлены в таблице 3.

При статистически достоверной разнице в вычисленной эффективности препаратов определяли параметр «стоимость—эффект» (CER — Cost Effective Ratio) по формуле [19]:

$$CER = \text{Direct Cost} \div \text{Effect}$$

где: CER — параметр «стоимость—эффект»;

Direct Cost — прямые медицинские лекарственные расходы;

Effect — эффективность, выраженная в количестве больных (%), у которых достигнут целевой уровень HbA_{1c}.

В случае, если статистически значимой разницы между эффектом сравниваемых препаратов нет, применялся анализ «минимизации стоимости» по формуле:

$$CMA = \text{Cost}_1 - \text{Cost}_2$$

где: CMA = разница в стоимости;

Cost1 — стоимость более затратной технологии;

Cost2 — стоимость менее затратной технологии.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2, согласно данным отечественного эпидисследования ФОРСАЙТ-СД 2 [31] (табл. 4).

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ [32] (табл. 5). Средневзвешенные затраты на лечение острого инфаркта миокарда рассчитаны как 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре согласно ПГГ на 2020 г. составляет 34 713,70 руб. [33].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение целевого уровня HbA_{1c} позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [34]. Так, ожидается снижение частоты всех ССС на 29 % (95 % ДИ 0,51-0,98), инсульта — на 32 % (95 % ДИ 0,46-0,99).

Помимо прямых затрат на лекарственную терапию и лечение обострений учитывали также косвенные затраты, ассоциированные с оплатой временной нетрудоспособности и недополученным объёмом ВВП в результате временной нетрудоспособности. Частота летальных исходов при СД 2, по данным эпидисследования ФОРСАЙТ-СД 2, составляет 40,6 на 100 000 больных, или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали среднемесячную начисленную заработную плату за 2019 г. в 47 867,00 руб. [35]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 595,57 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объёма недополученного ВВП учитывали, что в 2019 г. он был 110 046,10 млрд руб. Численность занятого населения России в 2019 г. составила 71 933,08 тыс. человек (49,01 %) при общей численности населения 146 764,70 тыс. человек. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2019 г. составил 1 529 839,94 руб. за год или 4 191,34 руб. за календарный день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях: инфаркт миокарда — 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые препараты и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты);
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты) и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Таблица 2

Исследования, отобранные для анализа

Table 2

Studies selected for analysis

№	Описание, источник Description, source	Общее число больных (n) Total number of patients (n)	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} (n) Patients reached the target level of HbA _{1c} (n)	Дозы (средние, ЕД/сут) Doses (average, U / day)
Сахарный диабет 1 типа				
1	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл [20]*	иГла 100 ЕД/мл 275	41	Базал — 28,0 Болюс — 23,1**
		иГла 300 ЕД/мл 274	46	Базал — 32,9 Болюс — 23,8**
2	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДег [21, 22] *	иГла 100 ЕД/мл 1503	379	Базал — 36 Болюс — 29**
		иДег 1996	499	Базал — 39 [22] Болюс — 31**
Сахарный диабет 2 типа				
3	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные [23]	иГла 300 ЕД/мл 462	225	50,5
		иДег 462	206	39,2
4	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные старше 60 лет СКФ 60 <90 мг/мл/1,73 м ² [24]	иГла 300 ЕД/мл 172	95	32,9***
		иДег 193	85	29,4***
5	Сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДег наивные старше 60 лет СКФ <60 мг/мл/1,73 м ² [24]	иГла 300 ЕД/мл 47	22	32,9***
		иДег 49	20	24,5
6	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл после инсулина [8]	иГла 100 ЕД/мл 400	164	94
		иГла 300 ЕД/мл 404	160	103
7	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл наивные [10]	иГла 100 ЕД/мл 430	181	52
		иГла 300 ЕД/мл 432	186	59,4
8	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДег после инсулина [25]	иГла 100 ЕД/мл 229	101	49,26
		иДег 226	92	48,78
9	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДегАсп наивные [26]	иГла 100 ЕД/мл 147	37	29
		иДегАсп 149	64	28
10	Сравнение иГла 100 ЕД/мл и иДегАсп после инсулина [27]	иГла 100 ЕД/мл 233	85	60
		иДегАсп 230	92	60
11	Сравнение иГла 100 ЕД/мл + иАсп и иГла 300 ЕД/мл + иАсп [27]	иГла 100 ЕД/мл + иАсп 176	120	Базал — 34,4 Болюс — 33,4
		иГла 300 ЕД/мл +иАсп 176	120	Базал — 35,0 Болюс — 33,2
12	Сравнение иГла 100 ЕД/мл + иАсп и иДег Асп [28]	иГла 100 ЕД/мл + иАсп 241	120	Базал — 58,6 Болюс — 21,34
		иДегАсп 239	100	70,90

Примечания: * — Базис-болюсная терапия; ** — Расчётные дозировки на массу тела 70 кг, доза иГла 300 ЕД/мл 0,47 ЕД/сут, доза иДег 0,42 ЕД/сут; *** — Расчетные дозировки на массу тела 70 кг, доза иГла 300 ЕД/мл 0,47 ЕД/сут, доза иДег 0,35 ЕД/сут

Notes: * — Basal bolus therapy; ** — Calculated dosages per body weight 70 kg, iGla dose 300 U/ml 0.47 U/day, iDег dose 0.42 U/day; *** — Calculated dosages per body weight 70 kg, iGla dose 300 U/ml 0.47 U/ day, iDег dose 0.35 U/day.

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

Table 3

Drug costs used in the analysis

МНН INN	Торговое наименование, форма выпуска, производитель Trade name, release form, manufacturer	Стоимость упаковки по ГРЛС* (руб.) The cost of packaging for GRLS* (rub.)	Стоимость упаковки с ТН и НДС** (руб.) The cost of pack- aging with a TM and VAT** (rub.)	Стои- мость ЕД (руб.) Unit cost (rub.)
Инсулин гларгин (300 ЕД/мл)	Туджео СолоСтар, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл — картриджи в шприц-ручках СолоСтар® (3), Санофи-авентис Восток, Россия	2 343,14	2 875,5	2,13
	Туджео СолоСтар, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл, 1,5 мл — картриджи в шприц-ручках СолоСтар® (5), Санофи-авентис Восток, Россия	3 905,48	4 802,96	2,13
Инсулин дегludeк	Тресиба ФлексТач, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи в шприц-ручках (5), Ново Нордиск, Дания	3 762,43	4 631,18	3,09
Инсулин дегludeк / инсулин аспарт	Райзодег ФлексТач, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи (5) / картридж в шприц- ручке ФлексТач®, Ново Нордиск, Дания	2 628,69	3 235,65	2,16
Инсулин аспарт	Новорапид ФлексПен, раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл — картриджи в шприц-ручках (5), Ново Нордиск, Россия	1 606,88	1 976,14	1,32

Примечания: * — ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ** — НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — регулируемая оптовая надбавка; МНН — международное непатентованное наименование

Notes: * — GRLS — The State Register of maximum manufactures' prices; ** — VAT — value added tax; TM — regulated wholesaler's mark-up; INN — international nonproprietary name

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний
при сахарном диабете 2 типа [31]

Table 4

Frequency of cardiovascular diseases
in Diabetes Mellitus Type 2 [31]

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

Результаты

Полученные данные в большинстве рассмотренных случаев подтверждают клиническую идентичность иГла 300 ЕД/мл и иДег (табл. 6). Так, не прямое сравнение при СД 1 базис-болюсной терапии обоими аналогами инсулина с инсулином аспарт (иАсп) даёт практически равные результаты. При этом нет

существенных различий в дозировках базальных аналогов инсулина: в наших расчётах использована дозировка иДег 39 ЕД/сут [22]. При этом рассчитана эквивалентная доза иГла 300 ЕД/мл, т. е. которая может дать такой же эффект, как и доза иГла 100 ЕД/мл в сравнительном исследовании с иДег. Каким образом она рассчитана? В исследовании [20] эффективность иГла 100 ЕД/мл и иГла 300 ЕД/мл была равная, но дозировки при этом были 28,0 ЕД и 32,9 ЕД, соответственно, следовательно соотношение дозировок для достижения одинакового эффекта иГла 300 ЕД/мл и иГла 100 ЕД/мл составляет 1,175 (32,9/28,0). Поэтому расчётная эквивалентная доза иГла 300 ЕД/мл для получения равного эффекта с иДег составит 42,3 ЕД/сут (36 ЕД иГла 100 ЕД/мл × 1,175). При этом дозировки прандиального инсулина не изменяются.

При СД 2 единственное прямое сравнение иГла 300 ЕД/мл с иДег у больных, не получавших ранее инсулина, было сделано в открытом рандомизированном исследовании BRIGHT, (регистрационный номер NCT02738151, 158 центров, 16 стран) [25]. В двух параллельных группах принимали участие взрослые пациенты с СД 2 ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ и $\leq 10,5\%$), не контролируемом пероральными препаратами. В двух примерно равных по числу участников группах — инсулин гларгин 300 ЕД/мл ($n = 466$) и инсулин дегludeк 100 ЕД/мл ($n = 463$), популяция ITT 924

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ [32]

Table 5

Treatment cost of CVD exacerbations based on DRG rates [32]

Заболевание Disease	КСГ DRG		Коэф- фициент затрат Cost ratio	Стоимость закон- ченного случая, руб. The cost of the com- pleted case, rub.	Среднее значение сто- имости, руб. Average cost, rub.
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	75 675,87
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120 803,676	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	73 245,907	120 225,11
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	137 813,389	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	149 616,047	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	38 879,344	54 326,94
	t13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	69 774,537	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	97 892,634	112 559,17
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	87 478,524	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	108 306,744	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	156 558,787	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	58 232,23
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	59 013,29	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	24 299,59	37 143,66
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	41 916,79
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	53 459,098	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»				64 164,40
Реабилитация после инсульта	Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 «Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3—6 баллов по ШРМ)» — среднее значение КЗ				119 105,17

человек, были получены одинаковые результаты по контролю СД 2 (по числу больных, достигших целевых уровней HbA_{1c}) (табл. 6). Расчётный параметр OR для иДег — иГла 300 ЕД/мл был 1,19 (ДИ 0,91; 1,54). Дополнительный анализ у пожилых больных с почечной недостаточностью при клиренсе креатинина $60 < 90$ мг/мл/1,73 м² показал достоверное преимущество иГла 300 ЕД/мл перед иДег по контролю СД 2.

В результате ряда не прямых сравнений клинической эффективности иГла 300 ЕД/мл с иДег и иДегАсп, проведённых через общего компаратора — иГла — и основанного на вычислении OR исходя из соотношения числа пациентов, достигших/не достигших целевого уровня HbA_{1c} в течение 24 недель наблюдения (табл. 2), были получены следующие результаты (табл. 6).

Не выявлено существенных различий между эффектами иГла 300 ЕД/мл и иДег по контролю СД 2, но суточные дозы для достижения эффекта были различны. Ожидаемо иДегАсп был эффективнее иГла 300 ЕД/мл, применявшегося без прандиального инсулина, у «наивных» пациентов. При этом стоит обратить внимание, что дозы иГла 300 ЕД/мл рассчитаны как эквивалентные иГла 100 ЕД/мл по принципу, описанному выше, на основании прямого исследования [8]. В случае комбинированной терапии иГла 300 ЕД/мл с иАсп у лиц, получавших другие инсулины ранее, различия в эффекте с иДегАсп исчезали.

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и не прямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД (табл. 7). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 8 представлены прямые медицинские (прямые) и немедицинские (непрямые) — оплата листов нетрудоспособности, потери ВВП — затраты (расходы) в расчёте на 1 пациента для лечения в течение 26 недель применения рассматриваемых препаратов с учётом их сравнительной эффективности. Расчёты свидетельствуют о том, что в целом иГла 300 ЕД/мл показывает приемлемые экономические результаты, несмотря на то, что стоимость 1 ЕД (утилитарная стоимость) у него сопоставима с иДегАсп и общая стоимость одного введения при базис-болюсной терапии с иАсп будет выше фиксированной комбинации иДегАсп (табл. 3).

В отношении прямых лекарственных расходов в большинстве случаев применялся СМА, только в одном варианте (не прямое сравнение иГла 300 ЕД/мл и иДегАсп) рассчитан параметр CER, который оказался предпочтительнее для иДегАсп. Однако при моделировании равных условий лечения — добавление к иГла 300 ЕД/мл прандиального иАсп — различия в эффективности рассматриваемых технологий контроля СД 2 закономерно исчезали, а СМА показывал экономические преимущества иГла 300 ЕД/мл

(не менее, чем на 23 %). При СД 1 базис-болюсный режим с иГла 300 ЕД/мл оказался менее затратным в сравнении с иДег (прямые медицинские расходы ожидаются на 10 % ниже в расчёте на рассматриваемый горизонт лечения).

При СД 2, как уже отмечалось выше, иГла 300 ЕД/мл в рассмотренных дозировках, определённых в исследованиях и высчитанных по общепринятой методике, демонстрирует необходимость меньших прямых лекарственных расходов на контроль заболевания как у пациентов, только начинающих инсулинотерапию, так и у тех, кто переводится врачом на этот препарат после неэффективного лечения другим инсулином (табл. 8). Так, в сравнении с иДег расходы ожидаются меньше на 10—24 %, в сравнении с иДегАсп — на 16—23 % на расчётный горизонт лечения. Особое внимание следует уделить анализу больных старше 60 лет с почечной недостаточностью (табл. 9). В случае снижения СКФ в пределах $60 < 90$ мг/мл/1,73 м² иГла 300 ЕД/мл достоверно эффективнее контролировал СД 2 в сравнении с иДег ($p < 0,05$) при существенно лучших экономических параметрах, что отразилось как на меньших прямых затратах (на 22,6 %), так и параметре CER (21 372 руб. и 34 568 руб., соответственно, меньше на 38,3 %). При более тяжёлой почечной недостаточности при отсутствии значимых различий в эффективности иГла 300 ЕД/мл и иДег прямые медицинские расходы практически не различались.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГла 300 ЕД/мл перед препаратами иДег и иДегАсп. В качестве примера приводим результаты анализа чувствительности при изменении цен на иГла 300 ЕД/мл и иДег у «наивных» больных (табл. 10). Он демонстрирует, что при увеличении цены на иГла 300 ЕД/мл на 10 % или снижении цены на иДег на 10 % результаты сохраняют актуальность (табл. 10).

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный как на прямых, так и не прямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов Перечня ЖНВЛП иГла 300 ЕД/мл и препаратов иДег и иДегАсп, показал экономические преимущества эффективного контроля СД с помощью этих современных средств лечения СД 1 (базис-болюсный режим) и СД 2 (моноинсулинотерапия и базал+). В ряду рассмотренных препаратов иГла 300 ЕД/мл продемонстрировал экономические преимущества. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в котором бы можно было сравнить эти препараты в реальных отечественных услови-

Таблица 6

Результаты сравнения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином деглудек и инсулином деглудек+инсулин аспарт с указанием дозировок

Table 6

Results of insulin glargine 300 U/ml clinical efficacy comparison with insulin degludec and insulin degludec+insulin aspart with dosages indication

Препараты сравнения Compared drugs		Направ- ление сравнения препара- тов Direction of drug comparison	Группа 1			Группа 2		
Препарат №1 Drug 1	Препарат №2 Drug 2		OR	95 % ДИ 95% CI	Дозы* препарат 1/ препарат 2 (ЕД/сут) Doses* drug 1 / drug 2 (U / day)	OR	95 % ДИ 95% CI	Дозы* (ЕД/сут) Doses* (U / day)
Сахарный диабет 1 типа								
иГла 100 + иАсп	иГла 300 + иАсп	№1→№2				1,15	(0,73; 1,82)	28,0/32,9 23,1/23,8**
иДег + иАсп	иГла 100 + иАсп	№1→№2				0,99	(0,85; 1,16)	39/36 31/29**
иГла 300 + иАсп	иДег + иАсп	№1→№2				1,16	(0,72; 1,88)	42,3/39 29/31**
Сахарный диабет 2 типа								
иГла 100	иГла 300	№1→№2				0,94	(0,71;1,25)	94/103
иГла 100	иДег	№1→№2				1,15	(0,79;1,67)	49,3/48,8
иГла 300	иДег	№1→№2	1,18	(0,91;1,54)	50,5/39,2	1,08	(0,68;1,73)	53,9/48,8
Больные старше 60 лет СКФ 60 <90 мг/мл/ 1,73 м² иГла 300	иДег	№1→№2	1,48	(1,04;2,12)	32,9/22,4			
Больные старше 60 лет СКФ <60 мг/мл/1,73 м² иГла 300	иДег	№1→№2	1,14	(0,62;2,11)	32,9/24,5			
иГла 100	иДегАсп	№1→№2	0,45	(0,27;0,74)	29/28	0,86	(0,59;1,25)	60/60
иГла 300	иДегАсп	№1→№2	0,47	(0,26;0,83)	33,1/28	0,81	(0,51;1,29)	65,7/60
иГла 100 + иАсп	иГла 300 + иАсп	№1→№2				1,00	(0,64;1,57)	34,43/35,0 33,41/33,29**
иГла 100 + иАсп	иДегАсп	№1→№2				1,38	(0,96;1,98)	58,06/70,90 21,34**/
иГла 300 + иАсп	иДегАсп	№1→№2				1,38	(0,78;2,46)	58,06/70,90 21,34**/

Примечания: * — Дозировки иГла 300 представлены как эквивалентные иГла 100 ЕД; ** — дозы иАсп; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; иГла — инсулин гларгин; иДег — инсулин деглудек; иАсп — инсулин аспарт; иДегАсп — инсулин деглудек / инсулин аспарт.

Notes: * — Dosages of iGla 300 are presented as equipotent to iGla 100 U; ** — iAsp dose; OR — odds ratio; CI — confidence interval; иГла — insulin glargine; иДег — insulin degludec; иАсп — insulin aspart; иДегАсп — insulin degludec / insulin aspart.

Таблица 7
Table 7

Затраты за 1 год в зависимости от достижения/ недостижения компенсации СД 2 (1 случай, руб.)
Expenditures of 1 year treatment depending on the achievement / failure of DM type 2 control (1 case, RUB)

Сердечно-сосудистое событие Cardiovascular event	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Средневзвешенные прямые медицинские затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Средневзвешенные прямые медицинские затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Непрямые затраты (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} (руб.)
Артериальная гипертензия	17 780,87	12 624,42	6 256,22	2994,89	2126,37	16 434,26	7867,17	5585,69	
Нарушения сердечного ритма	11 065,04	7 856,18	6 256,22	1274,24	904,71	16 434,26	3347,25	2376,55	
Стенокардия	11 013,27	7 819,42	11 730,41	2218,53	1575,16	30 814,24	5827,8	4137,74	
Хроническая сердечная недостаточность	4 733,32	3 360,66	11 730,41	1324,62	940,48	30 814,24	3479,6	2470,52	
Инфаркт миокарда	12 242,48	8 692,16	95 407,35	6741,75	4786,64	250 622,47	17709,67	12573,87	
Инсульт	11 234,34	7 639,35	118 868,17	5764,4	3919,79	312 250,95	15142,31	10296,77	
Суммарно за 1 год	68 069,32	47 992,19		20318,43	14253,15		53373,8	37441,14	

Таблица 8
Table 8

Затраты на контроль сахарного диабета 2 типа в течение 24 недель (руб./пациент трудоспособного возраста)
The cost of Diabetes Mellitus type 2 control for 24 weeks (RUB/patient of working age)

Тип затрат Cost type	Пациент, не получавший инсулин ранее A patient not received insulin				Пациент, получавший инсулин ранее A patient received insulin				Пациент, не получавший инсулин ранее A patient not received insulin				Пациент, получавший инсулин ранее A patient received insulin			
	иГля 300	иДег	Разница	Разница (%)	иГля 300	иДег	Разница	Разница (%)	иГля 300	иДег	Разница	Разница (%)	иГля 300 + иАсп	иДег	Разница	Разница (%)
Прямые затраты																
Затраты на препараты	18 109,21	20 332,71	-2 223,50	-10,9	20 968,83	27 410,26	-6 441,43	-23,5	12 869,20	15 351,73	-2 482,53	-16,2	23 436,66	30 595,94	-7 159,29	-23,4
Затраты на лечение осложнений СД 2	29 145,88	29 557,46	-411,58	-1,4	30 059,39	30 357,26	-297,87	-1,0	32 178,53	29 718,08	2 460,45	8,3	27 190,18	29 074,89	-1 884,71	-6,5
Суммарно прямые затраты	47 255,09	49 890,17	-2 635,08	-5,3	51 028,21	57 767,52	-6 739,30	-11,7	45 047,73	45 069,81	-22,08	0,0	50 626,84	59 670,84	-9 044,00	-15,2
Непрямые затраты																
Оплата временной нетрудоспособности	8 682,32	8 806,66	-124,34	-1,4	8 958,29	9 048,28	-89,99	-1,0	9 598,48	8 855,18	743,30	8,4	8 091,51	8 660,88	-569,37	-6,6
Недополученный ВВП за период временной нетрудоспособности	22 807,30	23 133,92	-326,62	-1,4	23 532,23	23 768,61	-236,38	-1,0	25 213,93	23 261,38	1 952,55	8,4	21 255,31	22 750,97	-1 495,65	-6,6
Суммарно непрямые затраты	31 489,62	31 940,57	-450,96	-1,4	32 490,52	32 816,89	-326,37	-1,0	34 812,41	32 116,56	2 695,85	8,4	29 346,82	31 411,84	-2 065,02	-6,6
Всего затрат	78 744,71	81 830,75	-3 086,04	-3,8	83 518,74	90 584,41	-7 065,67	-7,8	79 860,13	77 186,37	2 673,77	3,5	79 973,66	91 082,68	-11 109,02	-12,2

Таблица 9

Затраты на контроль сахарного диабета 2 типа у больных старше 60 лет с почечной недостаточностью, не получавших ранее инсулина (руб./пациент/24 нед.)

Table 9

Expenditures for Diabetes Mellitus type 2 control in insulin naïve patients over 60 years of age with renal insufficiency (RUB / patient/24 weeks.)

Тип затрат Cost type	СКФ 60 <90 мг/мл/1,73 м ² GFR 60 <90 mg / ml / 1.73 m ²				СКФ <60 мг/мл/1,73 м ² GFR <60 mg / ml / 1.73 m ²			
	иГла 300	иДег	Разница	Разница, (%)	иГла 300	иДег	Разница	Разница (%)
Прямые затраты								
Затраты на препараты	11 797,88	15 249,53	-3 451,65	-22,6	11 797,88	12 707,94	-910,06	-7,2
Затраты на лечение осложнений СД 2	28 493,37	29 617,69	-1 124,32	-3,8	29 336,61	29 938,93	-602,31	-2,0
Суммарно прямые затраты	40 291,26	44 867,22	-4 575,97	-10,2	41 134,50	42 646,87	-1 512,37	-3,5

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: СКФ — glomerular filtration rate.

Таблица 10

Анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты у «наивных» больных

Table 10

The sensitivity analysis in relation to changes in the prices of compare the drugs in insulin naïve patients

Изменение цен на иДег за 1 ЕД Change in prices for iDeps for 1 unit	Изменение цен на иГла 300 ЕД/мл за 1 ЕД Change in prices for 300 U / ml per 1 U						
	-30 %	-20 %	-10 %	0	10 %	20 %	30 %
30 %	-47,3	-42,9	-37,7	-31,5	-24,6	-17,8	-10,9
20 %	-42,9	-37,7	-32,5	-25,8	-18,4	-10,9	-3,5
10 %	-37,7	-31,5	-26,4	-19	-10,9	2,8	5,3
0	-31,5	-25,8	-19,2	-10,9	-2,0	6,9	15,8
-10 %	-24,6	-18,4	-10,9	-2,0	7,8	15,8	5,3
-20 %	-17,8	-10,9	-3,5	6,9	17,6	28,3	38,9
-30 %	-10,9	-3,5	5,3	15,8	27,4	38,9	50,5

ях как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, в некоторой степени может влиять на результаты непрямого сравнения.

Выводы

1. Эффективный контроль СД обоих типов с помощью современных аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.
2. При СД 1 в режиме базис-болюсной терапии иГла 300 ЕД/мл при сопоставимой эффективности с иДег может давать экономию до 20 % в расходах на препараты и до 10 % по общим прямым медицинским расходам при рассмотренном горизонте лечения.

3. При СД 2 иГла 300 ЕД/мл как у «наивных» больных, так и у тех, кто получал ранее инсулин, может принести экономию от 10 до 23 % в сравнении с иДег и иДегАсп. При анализе «стоимость—эффект» у «наивных» больных показатель CER был меньше у иДегАсп в сравнении с иГла 300 ЕД/мл. При рассмотрении варианта иГла 300 ЕД/мд + прандиальный инсулин эффективность с иДегАсп была равной, и экономические параметры были в пользу иГла 300 ЕД/мл.

4. У больных СД 2 пожилого возраста и с почечной недостаточностью начальных стадий иГла 300 ЕД/мл не только эффективнее, но и экономичнее иДег на 22,6 %, у больных с более поздней стадией почечной недостаточности препараты оказывали сходный эффект, но применение иГла 300 ЕД/мл было также выгоднее (на 7,2 %).

Ограничения исследования

Экономические расчёты для сравнения иГла 300 ЕД/мл и иДег у «наивных больных» СД 2 выполнены

на основе клинического исследования, в то время как у больных, получавших инсулин ранее, — на основе непрямого сравнения. Непрямое сравнение режимов применения иДег 300 ЕД/мл с иДегАсп выполнено на основе результатов как клинических исследований, так и реальной практики назначений.

Дозировки иГла 300 ЕД/мл определены на основе

эквивалентности дозировкам иГла 100 ЕД/мл и экстраполированы в не прямые сравнения клинической эффективности с иДег и иДегАсп.

Для СД 1 типа анализ базис-болюсной терапии для возможности сопоставления экономических результатов сделан с прандиальным инсулином иАсп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

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

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

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

Литература / References

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, обращение к ресурсу 16.10.2020
2. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и соавт. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518-527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM8153.
3. Kontsevaya A, Karpov O, Shestakova M, Belousov Y. Economic evaluation of diabetes mellitus type 2 burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Value in Health*. 2017;20:A374
4. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii “Sakharniy diabet u vzroslih”. Utvergdeny Minzdravom Rossii. 2019 (In Russ).]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970> Ссылка активна на 25.09.2020.
5. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2.
6. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):165-174. DOI: 10.7326/M18-0443.
7. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):4-15. [Belousov DY, Karpov OI. Cost Estimate

while Transferring Patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(3):4-15. (In Russ)].

8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-62. DOI: 10.2337/dc14-0991.

9. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemann M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43. DOI: 10.2337/dc14-0990.

10. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. Metab*. 2015;17(4):386-394. DOI: 10.1111/dom.12438

11. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. и др. Инсулин деглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2015;18(4):130-141. [Shestakova MV, Antciferov MB, Maiorov AY et al. Insulin degludec: a new basal insulin analogue with an ultra-long duration of action. Safety and efficacy in Russian patients with diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(4):130-141 (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM7694.

12. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. DOI:10.1001/jama.2017.7117.

13. Cho KY, Nakamura A, Oba-Yamamoto C et al. Switching to Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart from Basal Insulin Improves Postprandial Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab J*. 2020;44(4):532-541. DOI: 10.4093/dmj.2019.0093.
14. Rendell M. Premix insulins in type 1 diabetes: the coming of degludec/aspart. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(4):341-348. DOI: 10.1080/17425255.2019.1585427.
15. Колбин А.С., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Сравнительная фармакоэкономическая оценка лечения сахарного диабета 2-го типа инсулинами деглудек и гларгин в составе базис-болюсной инсулинотерапии // *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(5):307-319. [Kolbin AS, Shestakova MV, Galstyan GR. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the treatment of type 2 diabetes mellitus with insulin degludec and insulin glargine in basal-bolus insulin therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):307-319. (In Russ).]. DOI: 10.14341/probl2017635307-319.
16. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):4-11. [Belousov DYU, Karpov OI. Economic aspects of second generation insulin analogs in Diabetes mellitus type 2 // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):4-11. (In Russ).]. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10053.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC). Доступно по: <https://www.cadth.ca/Ссылка активна на 11.10.2020>.
18. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. 2017. — 32с. [Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of drugs. Federal State Budgetary Institution «tsekkmp» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russ).]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf>, Ссылка активна на 11.10.2020.
19. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика применения решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions* / Ed. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ).].
20. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217-25. DOI: 10.2337/dc15-0249.
21. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):429-441. DOI: 10.1007/s00592-018-1107-1.
22. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. DOI: 10.1001/jama.2017.7115.
23. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-54. DOI:10.2337/dc18-0559.
24. Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2. A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1369-77. DOI: 10.1111/dom.14043.
25. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864. DOI:10.2337/dc12-1668.
26. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial *Diabetes. Obesity and Metabolism* 2013;15: 826-32. DOI: 10.1111/dom.12097.
27. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet Med*. 2017;34(2):180-88. DOI:10.1111/dme.13125.
28. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:157-65. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024.
29. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ).]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 14.09.2020.
30. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predelnye razmery optovykh nadbavok i predelnye razmery roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennye preparaty ustanovlennye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ).]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 11.09.2020.
31. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. 2016;19(6):443-56. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYU. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (forsight-2dm). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-19. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM9278.
32. Письмо от 13.12.2019 Федерального фонда обязательного медицинского страхования No170151/26-1/и [Letter No. 170151/26-1/i of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund dated 13.12.2019. (In Russ).]. Доступно по: <http://base.garant.ru/73322295/> Ссылка активна на 01.10.2020
33. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1506 of December 10, 2018 "O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov". (In Russ).]. Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/> Ссылка активна на 01.10.2020.
34. Chen S, Hou X, Zhou X et al. The long-term effectiveness of metabolic control on cardiovascular disease in patients with diabetes in a real-world health care setting — A prospective diabetes management study. *Prim Care Diabetes*. 2019 pii: S1751-9918(19)30004-X. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.09.006.
35. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2019 гг. [Dannye Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subektam Rossijskoj Federacii za 2000-2019 gg. (In Russ).]. Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.08.2020.

Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и выпускниками медицинского вуза

Дерюшкин В. Г., Гацура С. В.

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

Аннотация. Авторы статьи проводят фармакоэкономический анализ назначений антимикробных препаратов на основании опроса выпускников лечебного факультета медицинского вуза и практикующих врачей амбулаторного звена здравоохранения города Москвы. В статье, кроме фармакоэпидемиологической части, присутствует также фармакоэкономическая составляющая для получения более полной картины, отражающей выбор лекарственных препаратов как в первичном звене здравоохранения, так и выпускниками лечебного факультета, которые потенциально могут стать его участниками без предварительной подготовки в ординатуре. *Цель:* проведение сравнительного фармакоэкономического анализа выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии врачами общей практики, врачами-терапевтами участковыми и выпускниками лечебного факультета на основании данных анкетирования. *Методология.* В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 практикующих врачей (группа 1): 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1 %) мужчин. *Результаты.* Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ лет, средний врачебный стаж — $21,4 \pm 13,4$ лет. Группу 2 составили 240 студентов: 178 женщин (74,17 %) и 62 мужчин (25,83 %), средний возраст — $24,8 \pm 3,3$ года. Средняя стоимость затрат на курс лечения внебольничной пневмонии в зависимости от структуры назначений в группе 1 составила 420,82 рублей, в группе 2 — 367,44 рублей, при том что доля расходов на аминопенициллины, рекомендованные для назначения при внебольничной пневмонии, составляет 8,35 и 4,97 %, соответственно. *Обсуждение.* Вопреки действующим рекомендациям респонденты обеих групп выбирают более дорогостоящие антимикробные препараты второй линии, недооценивая аминопенициллины как препараты первой линии. Несмотря на сравнительно низкую стоимость и удобную для амбулаторной практики форму применения, частота назначения аминопенициллинов остаётся низкой. Авторы считают, что проблеме рационального использования антимикробных препаратов необходимо уделять больше внимания. *Выводы.* Проблему можно решить с помощью образовательных интервенций на всех уровнях подготовки специалистов здравоохранения, что сможет в дальнейшем изменить картину назначений лекарственных препаратов, позволит практикующим врачам и выпускникам лечебных факультетов чаще обращаться к клиническим рекомендациям и протоколам лечения пациентов. Комплексные меры в этом направлении смогут не только положительно повлиять на качество оказания медицинской помощи, но и снизить антибиотикорезистентность в амбулаторном звене.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; реальная клиническая практика; рациональная фармакотерапия; антимикробный препарат; фармакоэпидемиология; фармакоэкономика; общая врачебная практика; выпускник лечебного факультета

Для цитирования:

Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и выпускниками медицинского вуза. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):16-23. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-16-23>

Pharmacoeconomic analysis of the choice of antimicrobial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia by physicians and final year medical students

Deriushkin VG, Gatsura SV

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

Abstract. The authors of the article conduct a pharmacoeconomic analysis of antimicrobial agents (AMA) prescriptions based on a survey of graduates of the medical faculty of a medical university and outpatient healthcare practitioners in Moscow. In addition to the pharmacoepidemiological part, the article also contains a pharmacoeconomic aspect to obtain a more complete picture, reflecting the choice of drugs not only in primary healthcare, but also among graduates of the medical faculty, who can potentially become its members without preliminary training in medical residency. *The purpose* of this study is to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of the AMA choice in the treatment of community-acquired pneumonia based on the data of a survey of general practitioners, district physicians and graduates of the medical faculty. *Methodology.*

The 206 physicians took part in the anonymous voluntary survey. *Results.* 177 (85.9 %) of surveyed doctors were women and 62 (14.1 %) were men who made up Group 1. The average age of the surveyed doctors was 47.8 ± 13.3 years, the average medical experience was 21.4 ± 13.4 years. Group 2 consisted of 240 students, of which 178 were women (74.17 %) and 62 were men (25.83 %). The average age of the respondents in the group 2 was 24.8 ± 3.3 years. When calculating the average cost of a treatment course of community-acquired pneumonia, depending on the structure of prescriptions, the value in Group 1 amounted to 420.82 rubles and 367.44 rubles in Group 2, while the share of costs for aminopenicillin drugs directly recommended for prescription to treat community-acquired pneumonia amounted to 8.35 and 4.97 %, respectively. Despite the current recommendations, respondents prefer to choose second-line AMAs, which are more expensive drugs. Respondents in both groups underestimate the first-line drugs that meet the current recommendations, namely aminopenicillins. Despite their low cost and ease of use in an outpatient setting, the frequency of their prescription remains low. The authors believe that more attention should be paid to the problem of rational use of antimicrobial agents. This problem can be solved through educational interventions at all levels of education, which can change the picture of drugs prescriptions in future, will allow practitioners and graduates of medical faculties to refer more often to clinical guidelines and patient treatment protocols. Comprehensive measures in this direction can not only positively affect the quality of medical care, but also reduce antibiotic resistance in the outpatient setting.

Keywords: community-acquired pneumonia; rational pharmacotherapy; antimicrobial agent; pharmacoepidemiology; pharmacoconomics; real world evidence; general medical practice; graduate of the medical faculty

For citation:

Deriushkin VG, Gatsura SV. Pharmaco-economic analysis of the choice of antimicrobial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia by physicians and final year medical students. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):16-23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-16-23>

Введение

Ключевым звеном в системе оказания медицинской помощи населению является качественное и доступное лекарственное обеспечение при условии рационального и эффективного использования лекарственных средств (ЛС) [1]. По определению Всемирной организации здравоохранения, рациональное использование ЛС подразумевает применение препаратов пациентами строго по клиническим показаниям, индивидуальный подбор доз, соблюдение сроков курсового приёма, приобретение по доступной для потребителя цене [2].

По официальным данным [3], с 2012 по 2017 годы расходы граждан на приобретение ЛС выросли с 598,1 млрд руб. до 1027,2 млрд руб. Этот факт подчёркивает, что клиническая ценность ЛС определяется не только его эффективностью, переносимостью и безопасностью, но и рациональностью применения с позиции фармакоэкономики.

Следует отметить, что в последние годы в России, как и во всём мире, растёт внимание к клиническим исследованиям, в частности, фармакоэпидемиологическому анализу использования ЛС при различных заболеваниях [4]. Такие исследования проводятся с использованием элементов фармакоэкономического анализа, который позволяет сравнить различные способы применения медикаментозного лечения с учётом затрат на их реализацию [5].

Несмотря на дополнительные объёмы финансирования первичного звена системы отечественного здравоохранения, сохраняется низкая обеспеченность населения врачами общей практики и врачами-терапевтами участковыми [6]. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской

Федерации № 293н от 21.03.2017 «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» позволил восполнить кадровый дефицит выпускниками лечебного факультета. После окончания университета и прохождения первичной аккредитации выпускник имеет право на осуществление медицинской деятельности в первичном звене здравоохранения — оказание медицинской помощи населению в амбулаторных условиях, в том числе назначение лекарственной терапии.

Выпускник лечебного факультета должен не только правильно поставить пациенту диагноз, но и назначить медикаментозную терапию, исходя из принципов рациональной фармакотерапии и с учётом экономических возможностей пациента. Совокупность этих компетенций позволит лечащему врачу оказывать качественную медицинскую помощь, соответствующую ожиданиям пациента [7].

Основные методы, применяемые в фармакоэкономическом анализе, позволяют не только оценить стоимость лечения и эффективность применяемых препаратов в зависимости от их стоимости, но и помогают выявить наименее затратные схемы лечения пациентов [2, 4, 5]. Метод «минимизации затрат» особенно важен, когда система здравоохранения не оплачивает полностью лекарственные препараты для лечения заболевания и гражданину самому приходится их покупать [5]. Лекарственная терапия финансируется чаще всего при получении амбулаторной помощи пациентами трудоспособного возраста. Врачу первичного звена необходимо строго следовать принципам рациональной фармакотерапии, учитывающим стоимость лекарственных препаратов и возможность их приобретения пациентом.

Сохраняется и даже усугубляется проблема обоснованного выбора антимикробного лекарственного препарата (АМП) при внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП) в рамках критериев качества и доступности медицинской помощи [8—10]. Известно, что АМП является основой лечения ВБП любой нозологической формы. Стартовый АМП выбирается врачом немедленно после постановки диагноза эмпирически — до получения результатов лабораторных исследований на основе клинической картины заболевания у конкретного пациента [11—13].

Рациональный выбор АМП при ВБП, имея клинический и социальный аспекты, дополнительно требует экономического обоснования. Методы фармакоэкономического анализа в реальной практике при выборе эффективных, безопасных ЛС и надлежащих схем лечения пациентов помогут снизить стоимость терапии [14].

Актуальность тематики данного исследования определяется тем, что кроме фармакоэпидемиологической части присутствует и фармакоэкономическая составляющая. Отражается выбор лекарственных препаратов не только практикующими врачами первичного звена здравоохранения, но и выпускниками лечебного факультета, которые потенциально могут стать его участниками без предварительной подготовки в ординатуре.

Цель данного исследования: проведение сравнительного фармакоэкономического анализа выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии врачами общей практики, врачами-терапевтами участковыми и выпускниками лечебного факультета на основании данных анкетирования.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном в 2019 году, участвовали две группы респондентов. В группу 1 вошли врачи первичного звена (врачи общей практики и участковые терапевты) медицинских организаций города Москвы (анкетирование с января по октябрь 2019 года). Группу 2 составили студенты выпускного курса лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова (анкетирование с февраля по апрель 2019 года).

Участие было анонимным и добровольным. Предлагалось выбрать АМП для амбулаторного лечения задокументированной ВБП, протекающей у молодого (ранее здорового) мужчины 35 лет с субфебрильной температурой (37,3 °C) и надсадным малопродуктивным кашлем.

Для расчёта стоимости АМП использовались данные актуальной версии Государственного реестра предельных отпускных цен на лекарственные средства [15]. Дозировка АМП и продолжительность курса лечения ВБП в амбулаторных условиях рассчитывались на основании соответствующего Стандарта

оказания медицинской помощи [16] и положений Алгоритмов ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы [17].

Затраты на лечение ВБП в условиях реальной амбулаторной практики сопоставляли с курсовой стоимостью АМП, рекомендованных Алгоритмами ведения пациентов [17]. С учётом того, что оценка эффективности лечения не входила в задачи данного исследования, при анализе был избран метод «минимизации затрат».

В качестве показателей, характеризующих потребление лекарственных препаратов, использовались: количество назначений, объём потребления, стоимостные затраты на покупку, средняя цена курса лечения.

Расчёт средней стоимости затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений производился по формуле:

$$P_{\text{ср}} = P_{k1} \times n1 + P_{k2} \times n2 + \dots + P_{kz} \times \%nz$$

(формула 1),

где: $P_{\text{ср}}$ — средняя цена за курс в зависимости от структуры назначений;

P_{k1} — цена курса АМП1;

$\%n1$ — доля данного курса от всех назначаемых препаратов [18].

Статистический анализ полученных данных был проведён с помощью программного обеспечения «Statistica 13.0».

Результаты

В анонимном добровольном анкетировании приняли участие 206 практикующих врачей, из них 177 (85,9 %) женщин и 29 (14,1 %) мужчин (группа 1). Средний возраст опрошенных врачей составил $47,8 \pm 13,3$ лет, средний врачебный стаж — $21,4 \pm 13,4$ лет. Группу 2 составили 240 студентов, из них 178 женщин (74,17 %) и 62 мужчин (25,83 %), средний возраст составил $24,8 \pm 3,3$ года.

Респонденты группы 1 дали 230 ответов с назначениями АМП: 96 (47,1 %) по международному непатентованному наименованию (МНН) и 134 (58,3 %) по торговому наименованию. Данные о структуре назначений АМП и стоимостные характеристики представлены в табл. 1.

Максимальная доля расходов на АМП приходится на цефалоспорины — 33,57 %, хотя они не являются препаратами первого ряда при нетяжёлой ВБП. Респонденты допускают возможность назначения препаратов данного класса в инъекционной форме, что нежелательно в амбулаторной практике (затруднительно для самих пациентов) и расходится с принципами рациональной фармакотерапии, приводя к удорожанию лечения и неся риск возникновения осложнений.

Таблица 1

Структура выбора и затратные характеристики антимикробных лекарственных препаратов, назначенных респондентами группы 1 для амбулаторного лечения пациентов с внебольничными пневмониями

Table 1

The structure of choice and costs characteristics of antimicrobial drugs prescribed by the respondents in group 1 for outpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia

Антимикробный препарат / Antimicrobial drugs	Количество назначений, n (%) / Number of appointments, n (%)	Цена курса (руб.) / Course price (RUB)	Общие затраты (руб.) / Total costs (RUB)	Доля от общих расходов, % / Share of total expenses,%	Расходы по группам (руб./%) / Expenses by group (RUB/%)	Вклад в стоимость усреднённого курса (руб.) / Contribution to the cost of the average exchange rate (rubles)
Цефалоспорины						
Супракс®	9 (4,0)	1436,00	12 924,00	13,59	31 924,00 33,57 %	57,19
Цефтриаксон	13 (5,8)	396,20+539,56*	12 164,88	12,79		53,83
Цефепим	2 (0,9)	2371,00+539,56*	5 821,12	6,12		25,76
Цефиксим	1 (0,4)	1014,00	1 014,00	1,07		4,49
Защищённые аминопенициллины						
Амоксиклав®	45 (19,9)	321,38	14 462,10	15,21	28 288,74 29,74 %	63,99
Флемоклав®	13 (5,8)	400,00	5 200,00	5,47		23,01
Аугментин®	20 (8,8)	238,82	4 776,40	5,02		21,13
Амоксициллин клавуланат	16 (7,1)	240,64	3 850,24	4,05		17,04
Макролиды						
Азитромицин	5 (2,2)	731,37	3 656,85	3,85	15 965,35 16,79 %	16,18
Вильпрафен®	4 (1,8)	894,62	3 578,48	3,76		15,83
Клацид®	5 (2,2)	656,36	3 281,80	3,45		14,52
Сумамед®	2 (0,9)	938,22	1 876,44	1,97		8,30
Макропен®	4 (1,8)	423,00	1 692,00	1,78		7,49
Джозамицин	1 (0,4)	894,62	894,62	0,94		3,96
Кларитромицин	1 (0,4)	548,80	548,80	0,58		2,43
Фромилид®	1 (0,4)	436,36	436,36	0,46		1,93
Фторхинолоны						
Таваник®	6 (2,7)	728,68	4 372,08	4,60	10 988,28 11,55 %	19,35
Левифлоксацин	10 (4,4)	436,42	4 364,20	4,59		19,31
Леволет®	2 (0,9)	611,34	1 222,68	1,29		5,41
Авелокс®	1 (0,4)	856,06	856,06	0,90		3,79
Глево®	1 (0,4)	125,00	125,00	0,13		0,55
Ципрофлоксацин	1 (0,4)	48,26	48,26	0,05		0,21
Аминопенициллины						
Флемоксин®	21 (9,3)	270,10	5 672,10	5,96	7 938,42 8,35 %	25,10
Амоксициллин	42 (18,6)	53,96	2 266,32	2,38		10,03
ИТОГО:	226		94 025,67	100		420,82

Примечание: * — к предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций [19].

Note: * — the market value of intramuscular injections added to the maximum selling price [19].

Второе место по доле расходов занимает группа защищённых аминопенициллинов (29,74 %), третье — макролидов (16,79 %), четвёртое — фторхинолонов (11,55 %) и пятое — аминопенициллинов (8,35 %).

Если выделить только АМП первого ряда, рекомендованных Алгоритмами ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы для лечения нетяжёлой ВБП [17], то на них приходится лишь четверть расходов от общей доли.

Тройку лидеров по доле расходов составили Амоксиклав® (15,21 %), Супракс® (13,79 %) и цефтриаксон (12,79 %). Респонденты группы 1 чаще других препаратов выбирали Амоксиклав® (19,9 %) и амоксициллин (18,6 %), при этом последний составляет незначительную часть расходов на АМП (2,38 %), а его вклад в среднюю стоимость курса составляет 10,03 рубля, что почти в 7 раз меньше, чем у Амоксиклава®.

В группе 1 средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений (расчёт по формуле 1) составила 420,82 рубля.

Респонденты группы 2 дали 271 ответ с назначениями АМП: 152 (56,1 %) по МНН и 119 (43,9 %) по торговому наименованию. Данные о структуре назначений АМП и стоимостные характеристики представлены в табл. 2.

Респонденты 2 группы чаще всего назначали защищённые аминопенициллины (86,0 % назначений — по торговым наименованиям), поэтому данная группа АМП заняла первое место по расходам (36,78 %). Амоксиклав® (34,0 % ответов) вносит значительный вклад в среднюю стоимость курса АМП при неосложнённой ВБП (109,22 руб.), составляя почти треть от неё. Однако препараты данной группы АМП не являются средствами первой линии согласно действующим Алгоритмам ведения пациентов Департамента здравоохранения города Москвы [17].

Второе место по доле расходов занимают макролиды (33,91 %). Назначение данных препаратов соответствует действующим рекомендациям. Следует отметить, что назначения азитромицина не являются частыми (6,3 %), но доля расходов на них занимает второе место (12,44 %) после Амоксиклава®.

Третье и четвёртое места заняли цефалоспорины (16,87 %) и фторхинолоны (7,44 %). Стоит отметить, что 84,6 % цефалоспоринов были назначены в инъекционных формах, удорожая лечение и противореча принципам рациональной фармакотерапии для амбулаторных условий.

Несмотря на то что аминопенициллины являются рекомендованными препаратами, затраты на курс данных АМП занимают лишь пятое место (4,97 %). В 90,3 % назначений аминопенициллинов было выбрано МНН. Амоксициллин является вторым по частоте назначений, но доля расходов на него составляет всего 2,81 %, а вклад в среднюю стоимость курса лечения — всего 10,33 рублей.

В группе 2 средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений (расчёт по формуле 1) составила 367,44 рубля.

Несмотря на действующие рекомендации, респонденты выбирали АМП второй линии, которые являются более дорогостоящими препаратами.

Обсуждение

При сравнении в группах 1 и 2 средней стоимости затрат на курс лечения ВБП во второй группе она оказалась ниже на 53,38 рубля (12,7 % от уровня затрат в первой группе). Разница мала, если учесть, что в группе 1 достоверно чаще, чем в группе 2, назначались АМП по торговому наименованию ($p \leq 0,05$).

В обеих группах в структуре расходов на АМП аминопенициллины занимают последнее (пятое) место, несмотря на то что данные ЛС являются препаратами первой линии при лечении ВБП в амбулаторных условиях [17]. При этом респонденты группы 1 назначают их в 27,9 %, а группы 2 — в 24,1 % случаев. Назначение АМП данной группы является самой экономически выгодной лекарственной терапией при нетяжёлой ВБП, требующей амбулаторного лечения пациента.

В исследовании, которое проводилось в 2016 году в поликлиниках города Иванова, доля расходов на цефалоспорины (цефотаксим и цефтриаксон) составила 38,15 % [14]. В настоящем исследовании результаты аналогичны: в группе практикующих врачей цефалоспорины тоже занимают первое место в доле расходов (33,57 %). Большинство препаратов данной группы производится в инъекционной форме, что увеличивает стоимость лечения.

Аналогичное исследование, проведённое в 2018—2019 годах в Москве [8, 20, 21], также выявило несоответствие клиническим рекомендациям назначений АМП при лечении ВБП в амбулаторных условиях в 70 % случаях. Фармакоэкономический анализ, использовавший такую же методику расчёта показателей, выявил, что доля расходов на цефалоспорины в реальной клинической практике составляет около 50 % (первое место), а на аминопенициллины — 5,23 % (пятое место). Средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в реальной клинической практике гораздо выше, чем при анкетировании практикующих врачей и выпускников лечебного факультета медицинского вуза, составляя 617,50 рублей, что на 36,17 % выше средней стоимости курса лечения [18].

Заключение

Назначая АМП при ВБП, практикующие врачи и выпускники лечебного факультета медицинского вуза выбирают защищённые пенициллины. На их долю приходится около трети расходов. На первом месте у практикующих врачей по расходам находят-

Таблица 2

Структура выбора и затратные характеристики антимикробных лекарственных препаратов, назначенных респондентами группы 2 для амбулаторного лечения пациентов с внебольничными пневмониями

Table 2

The structure of choice and costs characteristics of antimicrobial drugs prescribed by the respondents in group 2 for outpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia

Антимикробный препарат / Antimicrobial drugs	Количество назначений, n (%) / Number of appointments, n (%)	Цена курса (руб.) / Course price (RUB)	Общие затраты (руб.) / Total costs (RUB)	Доля от общих расходов, % / Share of total expenses,%	Расходы по группам (руб./%) / Expenses by group (RUB/%)	Вклад в стоимость усреднённого курса (руб.) / Contribution to the cost of the average exchange rate (rubles)
Защищённые аминопенициллины						
Амоксиклав®	87 (34,0)	321,38	27 960,06	29,72 %	34 594,50 36,78 %	109,22
Амоксициллин клавуланат	16 (6,3)	240,64	3 850,24	4,09 %		15,04
Аугментин®	10 (3,9)	238,82	2 388,20	2,54 %		9,33
Флемоклав®	1 (0,4)	400,00	400,00	0,43 %		1,56
Макролиды						
Азитромицин	16 (6,3)	731,37	11 701,92	12,44 %	31 898,82 33,91 %	45,71
Сумамед®	8 (3,1)	938,22	7 505,76	7,98 %		23,32
Эритромицин	17 (6,6)	423,00	7 191,00	7,64 %		28,09
Кларитромицин	6 (2,3)	548,80	3 292,80	3,50 %		12,86
Кладид®	2 (0,8)	656,36	1 312,72	1,40 %		5,13
Вильпрафен®	1 (0,4)	894,62	894,62	0,95 %		3,49
Цефалоспорины						
Цефтриаксон	7 (2,7)	396,20+539,56*	6 550,32	6,96 %	15 864,92 16,87 %	25,59
Цефазолин	3 (1,2)	890,12+539,56*	4 289,04	4,56 %		16,75
Цефтобипрол	1 (0,4)	1392,00+539,56*	3 323,56	3,53 %		12,98
Цефиксим	1 (0,4)	1014,00	1014,00	1,08 %		3,96
Панцеф®	1 (0,4)	688,00	688,00	0,73 %		2,69
Фторхинолоны						
Моксифлоксацин	3 (1,2)	797,60	2 392,80	2,54 %	7 002,24 7,44 %	9,35
Таваник®	3 (1,2)	728,68	2 186,04	2,32 %		8,54
Левифлоксацин	5 (2,0)	436,42	2 182,10	2,32 %		8,52
Ципрофлоксацин	5 (2,0)	48,26	241,30	0,26 %		0,94
Аминопенициллины						
Амоксициллин	49 (19,1)	53,96	2 644,04	2,81 %	4 675,19 4,97 %	10,33
Флемоксин®	6 (2,3)	270,10	1 620,60	1,72 %		6,33
Ампициллин	7 (2,7)	58,65	410,55	0,44 %		1,60
Тетрациклины						
Доксициклин	1 (0,4)	25,50	25,50	0,03 %	25,5 0,03 %	0,10
ИТОГО:	256		94 065,17	100 %		367,44

Примечание: * — к предельной отпускной цене была добавлена курсовая стоимость внутримышечных инъекций [19].

Note: * — the market value of intramuscular injections added to the maximum selling price [19].

ся цефалоспорины, составляющие 33,57 % от общих расходов на лечение. Практикующие врачи делают выбор в пользу более дорогих АМП и инъекционных форм, что противоречит принципам рациональной фармакотерапии в амбулаторных условиях [1].

Респонденты обеих групп недооценивают ампициллины — препараты первой линии, утверждённые действующими рекомендациями. Доля расходов на них составляет 8,35 % у практикующих врачей и 4,97 % у выпускников лечебного факультета (пятое место в обеих группах). Несмотря на сравнительно низкую стоимость и удобную для амбулаторной практики форму применения, частота их назначения остаётся низкой.

Средняя стоимость затрат на курс лечения ВБП в зависимости от структуры назначений у выпускников медицинского вуза (367,44 руб.) оказалась на 12,7 % ниже, чем у практикующих врачей (420,82 руб.), что связано с более редким назначением студентами препаратов в инъекционной форме.

Исходя из вышесказанного, авторы считают, что в первичном звене здравоохранения необходимо уделять большее внимание проблеме рационального использования АМП. Эту проблему можно ре-

шить с помощью образовательных интервенций на всех уровнях подготовки специалистов, что сможет в дальнейшем изменить картину назначений лекарственных препаратов, позволит практикующим врачам и выпускникам лечебных факультетов чаще обращаться к клиническим рекомендациям и протоколам лечения пациентов. Комплексные меры в этом направлении смогут не только положительно повлиять на качество оказания медицинской помощи, но и снизить антибиотикорезистентность в амбулаторном звене.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Дерюшкин В.Г. — разработка концепции исследования, проведение исследования, расчёты, написание и редактирование текста рукописи; Гацура С.В. — разработка концепции исследования, написание текста и редактирование текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ ABOUT THE AUTORS

Дерюшкин Владимир Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvg@koziz.ru

ORCID ID: 0000-0001-5218-8648

SPIN-код: 8227-1396

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

Гацура Сергей Владимирович

ORCID ID: 0000-0002-1513-5149

SPIN-код: 5022-0035

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

Deriushkin Vladimir G.

Corresponding author

e-mail: dvg@koziz.ru

ORCID ID: 0000-0001-5218-8648

SPIN code: 8227-1396

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

Gatsura Sergey V.

ORCID ID: 0000-0002-1513-5149

SPIN code: 5022-0035

Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Therapy No. 1 A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Де Вриес Т.П.Г.М., Хеннинг Р.Г., Хогерзейл Г.В., Фриесл Д.А. Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. Женева, 1997, 114 с. [De Vries T.P.G.M., Henning R.G., Hogerzail G.V., Friesl D.A. Guide to Good Prescribing. Geneva, 1997, 114 p. (In Russ).] Электронный ресурс: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf>, дата доступа 30.11.2020.

2. Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):33-39. [Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Pharmacoepidemiology: from

Theory to Practice. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):33-39. (In Russ).]

3. Указ Президента РФ № 254 от 06.06.2019 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». [Decree of the President of the Russian Federation of June 6, 2019 N 254 «On the Strategy for the Development of Healthcare in the Russian Federation for the Period until 2025». (In Russ).] Электронный ресурс: <http://base.garant.ru/72264534/#ixzz6f5hnQDrK>, дата доступа 28.11.2020.

4. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редак-

ция) / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. — М.: ФГУП «Издательство «Наука», 2019. — 48 с. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniju sravnitel'noj kliniko-jekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaja redakcija) / Omel'janovskij VV, Avksent'eva MV, Sura MV i dr. — М.: FGUP «Izdatel'stvo «Nauka», 2019. — 48 p. (In Russ).].

5. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов // *Качественная клиническая практика*. 2019;(2):35-44. [Gomon YM, Kolbin AS, Mazurenko SO, Ivanov IG. Principles of Clinical and Economic Analysis of Antimicrobial Drugs. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(2):35-44. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.

6. Мишакин Т.С. Совершенствование управления первичным звеном в системе регионального здравоохранения // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 2. [Mishakin TS. Improving the Management of Primary Care Level in a System of Regional Health Services. *Modern Problems of Science and Education*. — 2012. — № 2. (In Russ).]. Электронный ресурс: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5972>, дата доступа 30.11.2020.

7. Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза // *Современные проблемы науки и образования*. — 2020. — № 1. — С. 70. [Deriushkin VG, Gatsura SV. Assessing the Competency of the Rational Choice of Medicines by Final Year Medical Students. *Modern Problems of Science and Education*. — 2020. — № 1. — P. 70. (In Russ).]. DOI: 10.17513/spno.29528.

8. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии — результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики // *Качественная клиническая практика*. 2019;(4):50—54. [Deriushkin VG, Ternavskij AP, Uljanova EA, Gatsura SV. The Choice of Antibiotic for Community-Acquired Pneumonia — the Results of a Survey of Doctors and an Analysis of Real Outpatient Practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(4):50—54. (In Russ).]. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.

9. Дерюшкин В.Г., Гацура О.А., Гацура С.В. Назначение антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии: результаты опроса // *Вестник «Биомедицина и социология»*. 2020;5(2):79—87. [Deriushkin VG, Gatsura OA, Gatsura SV. Administration of Antimicrobial Drugs for the Outpatient Treatment of Community-Acquired Pneumonia: Results of Survey. *Bulletin «Biomedicine and Sociology»*. 2020;5(2):79—87. (In Russ).]. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-79-87.

10. Дерюшкин В.Г. Приверженность клиническим рекомендациям при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях — результаты анкетирования студентов и врачей. В кн.: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XV международного научного конгресса / Под ред. А.К. Хаджидиса. СПб.: — 2020. — С. 53—56. [Deriushkin VG. Priverzhennost' klinicheskim rekomendaciyam pri lechenii vnebol'nicnoj pnevmonii v ambulatornykh usloviyakh — rezul'taty anketirovaniya studentov i vrachej. V kn.: Racional'naya farmakoterapiya «Zolotaya osen»: sbornik materialov XV mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. Pod red. AK Hadzhidisa. SPb.: 2020. — P. 53—56. (In Russ).].

11. Лазарева Н.Б. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей // *Медицинский совет*. 2012;(3):10—15. [Lazareva NB. Ambulatonnaya terapiya infekcij nizhnih dyhatel'nyh putej. *Medicinskij sovet*. 2012;(3):10—15. (In Russ).]. Электронный доступ: <https://cyberleninka.ru/article/n/ambulatonnaya-terapiya-infektsiy-nizhnih-dyhatel'nyh-putej>, дата доступа 28.11.2020.

12. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов // *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):97-

113. [Zyryanov SK, Butranova OI. Modern Approaches to the Rational Choice of Antibiotic for Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Various Categories of Patients. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):97-113. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10067.

13. Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей: практические рекомендации // *Медицинский совет*. 2016;(5):60-63. [Zajcev AA. Antibakterial'naya terapiya infekcij dyhatel'nyh putej: prakticheskie rekomendacii. *Medicinskij sovet*. 2016;(5):60-63. (In Russ).]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-60-63.

14. Александров М.В., Ушакова С.Е., Будникова Н.В., и др. Фармакоэкономические аспекты лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Лечебное дело*. 2016;(3):29-36. [Aleksandrov MV, Ushakova SE, Budnikova NV et al. Pharmacoeconomic Aspects of the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Outpatients. *Lechebnoe delo*. 2016;(3):29-36. (In Russ).].

15. Государственный реестр предельных отпускных цен. [The State Register of Maximum Ex-Works Prices. (In Russ).]. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>, дата доступа 29.11.2020.

16. Приказ Минздрава России № 1658н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте России 13.02.2013 № 27046). [Order of the Ministry of Health of Russia from 29.12.2012 N 1658n «About the Approval of the Standard of Specialized Medical Care for Moderate Pneumonia» (Registered with the Ministry of Justice of Russia 13.02.2013 N 27046). (In Russ).]. Электронный ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9006-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1658n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-pnevmonii-sredney-stepeni-tyazhesti>, дата доступа 20.10.2020.

17. Внебольничная пневмония. В кн. Алгоритмы ведения пациентов. Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва: — 2018. — С. 58-63. [Vnebolnichnaja pnevmonia. Algoritmy vedenija pacientov. Departament zdravooohraneniya g. Moskv. Moskva. 2018:58-63. (In Russ).].

18. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Гацура С.В. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):329-336. [Deriushkin VG, Ternavskij AP, Gatsura SV. Pharmacoeconomic Analysis of First-Choice Antimicrobial Drugs Prescribed for Outpatient Treatment of non-Severe Community-Acquired Pneumonia. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):329-336. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.048.

19. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год. [Tariff Agreement for the Payment of Medical Care Provided under the Territorial Program of Compulsory Medical Insurance of the City of Moscow for 2019. (In Russ).]. Электронный ресурс: https://www.mgfoms.ru/system/files/prilozhenie_no_6_k_tarifnomu_soglasheniyu_na_2019_god.pdf, дата доступа 29.09.2020.

20. Gatsura SV, Deriushkin VG, Gatsura OA. Antimicrobial Agent Choice for Outpatient Treatment of non-Severe Community-Acquired Pneumonia — Moscow Prescribers Choice and Real Practice. In Book: European Drug Utilisation Research Group Conference EuroDURG 2020. Medicines: Benefits and Burdens. Abstract Book. 2020. P. 77.

21. Gatsura S, Deriushkin V, Gatsura O, Ulyanova E. Will Mild Atypical Pneumonia Remain Underdiagnosed and Undertreated in Primary Care Setting? *European Journal of Public Health*. 2020;30(5):835-836. DOI: 10.1093/eurpub/ckaa166.823.

Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19

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

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

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

³ — СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Оценка бремени заболевания предоставляет информацию об экономических последствиях в связи с болезнью, позволяет оценить социальную значимость, определить направления, требующие проведения дополнительных клинико-экономических исследований, изменения методических подходов к организации мероприятий по профилактике, раннему выявлению и лечению заболеваний. *Цель исследования.* Оценка социально-экономического и глобального бремени COVID-19 в Российской Федерации (РФ). *Материалы и методы.* Идентификация и оценка прямых медицинских, прямых немедицинских затрат, а также косвенных расходов в связи с развитием эпидемии коронавирусной инфекции. При расчёте социально-экономического бремени был выбран вариант расчётов с учётом распространённости заболевания. Источниками данных об эпидемиологии заболевания являлись данные Минздрава и данные Правительства РФ. *Результаты.* Социально-экономическое бремя COVID-19 в РФ в 2020 году составило около 5,4 трлн рублей (5 % от номинального объёма ВВП в 2020 году) и в большей степени было обусловлено косвенными расходами в связи с потерями ВВП вследствие 1,5-месячного периода самоизоляции. Расчётное глобальное бремя заболевания составило более 4 млн YLLs в мире, из них в РФ 2 486,30 среди мужчин и 1 378,22 YLL среди женщин. *Выводы.* Эпидемия новой коронавирусной инфекции привела к колоссальным экономическим потерям в российском обществе. Представленные данные подчёркивают не только клиническую, но и экономическую важность инвестиций в разработку стратегий лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирус; социально-экономическое бремя; глобальное бремя болезни; анализ стоимости болезни; Россия; COVID-19; потерянные года жизни; потерянные года жизни из-за инвалидности

Для цитирования:

Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Белоусов Д.Ю., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):24-34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-24-34>

Socioeconomic and global burden of COVID-19

Kolbin AS^{1,2}, Gomon YuM^{1,3}, Balykina YuE², Belousov DYU⁴, Strizheletskiy VV^{2,3}, Ivanov IG^{2,3}

¹ — FSBEI HE «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² — FSBEI HE «Saint-Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

³ — Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia

⁴ — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* Assessment of the burden of disease provides information on the economic consequences of the disease, allows you to assess the social significance, identify areas that require additional clinical and economic research, changes in methodological approaches to the organization of measures for the prevention, early detection and treatment of diseases. *The aim.* Assessment of the socioeconomic and global burden of COVID-19 in the Russian Federation (RF). *Materials and methods.* Identification and assessment of direct medical, direct non-medical, and indirect costs associated with the development of the coronavirus epidemic. When calculating the socioeconomic burden, the variant of calculations was chosen taking into account the prevalence of the disease. The sources of data on the epidemiology of the disease were data from the Ministry of Health and data from the Government of the RF. *Results.* The socioeconomic burden of COVID-19 in 2020 in the RF amounted to about 5.4 trillion rubles (5 % of nominal GDP in 2020) and was largely due to indirect costs due to GDP losses due to a 1.5-month period of self-isolation. The estimated global burden of disease is more than 4 million YLLs globally, of which in the RF 2,486.30 among men and 1,378.22 YLL among women. *Conclusion.* The epidemic of the new coronavirus infection has led to colossal economic losses in Russian society. The data presented underscore not only the clinical, but also the economic importance of investing in the development of strategies for the treatment and prevention of new coronavirus infection.

Keywords: coronavirus; socioeconomic burden; global burden of disease; cost of illness analysis; Russian Federation; COVID-19; years lost due to disability; years of life lost

For citations:

Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, Belousov DYU, Strizheletskiy VV, Ivanov IG. Socioeconomic and global burden of COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):24-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-24-34>

Введение

За объявлением пандемии COVID-19 в мире последовали беспрецедентные меры по контролю распространения заболевания и поиску эффективных схем лечения и профилактики [1]. Введённый в Российской Федерации (РФ) режим самоизоляции в связи с пандемией затронул все сферы жизни населения. Социальная дистанцированность, самоизоляция привели к сокращению рабочих мест во всех секторах экономики. Наиболее пострадавшими признаны предприятия и организации, чья деятельность связана с туристическим и гостиничным бизнесом, спортом и культурой, общественным питанием, транспортом, в которых, по оценкам Правительства РФ, задействовано более 6,7 млн человек, из них 5,3 млн — в предприятиях малого и среднего бизнеса. На конец января 2021 года в РФ число случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 составило 3,8 млн, умерло более 72 тыс. человек [2], из них у 31 550 человек COVID-19 был расценён как основная причина смерти [3].

Сложившаяся ситуация потребовала значительных организационных и финансовых ресурсов, связанных с минимизацией потерь в экономике, организации работы медицинских учреждений в части перепрофилирования коечного фонда, оснащения стационаров дополнительным оборудованием, расходными материалами, а также инвестирования в разработку методов профилактики и лечения заболевания. При этом существует антагонизм между противоэпидемическими мерами, направленными на защиту жизни и здоровья населения, и падением экономической активности в связи с ограничительными мероприятиями.

Оценка бремени заболевания представляет собой вид фармакоэкономических исследований, который позволяет понять те потери, которые связаны с распространением пандемии, а также оценить издержки в связи с выбранной тактикой преодоления сложившейся ситуации, включая экономические последствия соблюдения социальной дистанции и самоизоляции.

Бремя заболевания может быть оценено несколькими способами — с помощью оценки социально-экономического бремени заболевания и глобального бремени болезни.

Проведённая нами в мае 2020 года предварительная оценка социально-экономического бремени

COVID-19 в РФ показала, что бремя COVID-19 могло к концу 2020 года достичь 4,6 трлн рублей (около 4 % от ВВП) [4]. По нашим предшествующим расчётам в структуре затрат более половины расходов приходилось на прямые немедицинские затраты (58,62 %), косвенные расходы в связи с потерями ВВП составляли 40,65 %, прямые медицинские расходы — 0,74 %.

Прошло полгода и настало время провести новые расчёты и сравнить прогнозы: что сбылось, каков порядок цифр бремени.

Целями данной работы было проведение анализов социально-экономического и глобального бремени COVID-19 в РФ за минувший 2020 год.

Методология исследования

Анализ социально-экономического бремени болезни (англ. cost-of-illness; COI) является вспомогательным методом фармакоэкономических исследований, предоставляющим организаторам здравоохранения информацию об экономических последствиях в связи с тем или иным заболеванием через идентификацию, измерение и оценку прямых, непрямых и косвенных расходов [5, 6].

К *прямым медицинским затратам* относятся затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи. Так, прямыми медицинскими являются затраты на лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, расходные материалы; имплантируемые человеку приборы и приспособления; кровь и её компоненты; медицинские услуги — диагностические, лечебные, реабилитационные, реанимационные и профилактические, в том числе лабораторные и инструментальные методы исследования; содержание пациента в лечебном учреждении [7].

К *прямым немедицинским* относятся затраты, обусловленные заболеванием, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи. Например, это затраты на выплату пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ); выплату пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации) в исходе заболевания; социальную поддержку инвалидов (ежемесячные денежные выплаты, иные выплаты, предусмотренные действующим законодательством, компенсационные выплаты родственникам по уходу за нетрудоспособными гражданами); немедицинские услуги, оказываемые пациентам (услуги социальных служб и др.) [7].

К *непрямым (косвенным) затратам* относятся стоимость ресурсов, которые могли быть, но не были созданы в связи с болезнью (потерей здоровья) — экономический ущерб (экономические потери) [7].

Оценка социально-экономического бремени может проводиться как с учётом первичной заболеваемости, когда оценивают экономические последствия для всей популяции людей, заболевших на весь период их жизни, так и с учётом распространённости заболевания, в течение определённого промежутка времени.

В рамках проведённых нами расчётов социально-экономического бремени новой коронавирусной инфекции учитывалась первичная заболеваемость.

Учтённые в анализе *прямые медицинские затраты* в связи с пандемией включали как затраты на оплату законченного случая лечения заболевания (в условиях стационара — для среднетяжёлых и тяжёлых форм, амбулаторно — для лёгких форм заболевания), лабораторного обследования (тестирование на коронавирусную инфекцию), так и стоимость применения дополнительных методов лечения (экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), плазмафереза, гемодиализа и др.) (табл. 1) [4]. Также были учтены затраты на вакцинацию населения. В сентябре 2020 г. в гражданский оборот поступила первая партия отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак, а с 18 января 2021 года началась массовая вакцинация от коронавирусной инфекции [8, 9]. По данным на январь 2021 года, в РФ в рамках вакцинации населения использовано 1 млн доз вакцины Гам-КОВИД-Вак [2].

Прямые немедицинские затраты в связи с заболеванием были обусловлены строительством инфекционных стационаров, их оснащением, перепрофилированием общесоматических стационаров в инфекционные. Также в связи с необходимостью проведения изоляционных мероприятий и ростом безработицы потребовались меры по социальной поддержке граждан: до конца 2020 г. были повышены пособия по временной нетрудоспособности и по безработице до уровня минимального размера оплаты труда (МРОТ), осуществлены выплаты семьям с детьми до 18 лет, расширена программа льготного кредитования малых и средних предприятий (МСП), предприятиям, нуждающимся в заёмных средствах, предоставлены государственные субсидии (табл. 2) [4]. Сведения о затратах взяты из открытых источников [11, 12].

Косвенные затраты в связи с новой коронавирусной инфекцией были обусловлены отсрочкой и снижением налоговых и страховых платежей, а также потерей валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с введением режима самоизоляции на 45-дневный период (табл. 3) [4].

Результаты

Проведённые расчёты продемонстрировали, что социально-экономическое бремя новой коронавирусной инфекции в РФ на январь 2021 г. составило как минимум 5,4 трлн руб. или 5 % от номинального объёма ВВП в 2020 году, равному 106,607 трлн руб. [13] (рис. 1).

В структуре затрат (рис. 2) более половины расходов составляют косвенные затраты в связи с потерей ВВП (66,5 %) что демонстрирует потенциальную экономическую выгоду мероприятий по социальному дистанцированию населения и мерам, направленным на создание условий избегания или сокращения сроков изоляции населения.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, прямые немедицинские затраты составляют 25,1 %. При этом, наибольшие затраты связаны с финансовой поддержкой семей с детьми, расширением льготного кредитования предприятий малого и среднего бизнеса, а также с дотациями регионам. Прямые медицинские расходы в структуре бремени новой коронавирусной инфекции, несмотря на перегруженность как амбулаторного, так и стационарного звена, в том числе дорогостоящих реанимационных коек, составили лишь 8,33 % общих потерь в связи с заболеванием, преимущественно за счёт затрат на оплату законченного случая.

Сравнивая полученные данные с структурой затрат в связи с новой коронавирусной инфекцией на май 2020 года (рис. 3) видно, что в динамике значительно выросла доля как прямых медицинских, так и немедицинских затрат, при относительном снижении доли косвенных расходов, что обусловлено как ростом числа заболевших и началом массовой вакцинации, так и завершением периода самоизоляции.

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

Ограниченные данные оценки социально-экономического бремени новой коронавирусной инфекции в мире (Tremblay G., Канада, 2020 г.) продемонстрировали, что в зависимости от распространённости заболевания в популяции (5—70 %) стоимость заболевания в Канаде может составлять от \$5,39-19,56 млрд до \$77,8-1058,21 млрд [14].

Сравнение социально-экономического бремени заболеваний (табл. 4) демонстрирует значимо большие потери Государства и Общества в связи с новой коронавирусной инфекцией в сравнении с другими социально-значимыми заболеваниями, что обусловлено косвенными расходами за счёт потерь во всех секторах экономики как в РФ, так и во всём мире.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Table 1

Direct medical costs associated with the novel coronavirus infection COVID-19

Тариф Tariff	Стоимость, руб. Cost, rub.	Доля пациентов, % Share of patients, %	Расчётное число, человек Estimated number, people	Источники данных Data sources
Лёгкая форма	60 000,00	70	2 669 134	[8]
Среднетяжёлая форма	140 000,00	27,30	1 040 962	
Тяжёлая форма	202 000,00	2,70	102 952	
Тестирование на COVID-19	1 200,00	—	101 164 751	
ЭКМО		0,15	5 720	[9]
первые сутки	306 602,35			
2-10 сутки	211 391,01			
Острый диализ	157 370,00	0,24	9 151	
Вакцинация Гам-КОВИД-Вак (1 доза)	971	—	1 000 000 доз*[2, 10]	

Примечания: ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; * — на 13.01.2021 г.

Notes: ЭКМО — extracorporeal membrane oxygenation; * — as of 01/13/2021.

Таблица 2

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

Table 2

Direct non-medical costs associated with coronavirus infection (COVID-2019)

Предпринятые меры Measures taken	Инвестиции, млрд руб. Investments, billion rubles
Возврат налога на профессиональный доход для самозанятых	1,5
Увеличение выплат по ВУТ до 1 МРОТ	7
Стимулирующие выплаты медицинским работникам	41,8
Освобождение от арендных платежей учреждений различных форм подчинения	7,1
Финансовая помощь бизнесу	301,4
Возмещение туроператорам затрат, связанных с невозвратными тарифами и расходы на вывоз российских туристов	1,1
Снижение лизинговых выплат авиакомпаний	1,5
Поддержка федеральных учреждений культуры	4,2
Производство оборудования и продукции для выявления, профилактики и лечения эпидемических заболеваний	25,2
Дотации регионам, столкнувшимся с падением доходов	380
Меры по поддержке семей с детьми	533,4

Примечания: МРОТ — минимальный размер заработной платы; ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Notes: МРОТ — the minimum wage; ВУТ — temporary disability.

Таблица 3

Косвенные затраты

Table 3

Indirect costs

Категории затрат Cost categories	Объём, рубль Volume, rubles	Источники данных Data sources
Снижение и отсрочка налоговых и страховых взносов	392 млрд	[12, 13]
Потери ВВП (GDP) в связи с введением режима самоизоляции на 45-дневный период	3,23 трлн	

Примечание: ВВП — внутренний валовой продукт.

Note: GDP — Gross Domestic Product.



Рис. 1. Величина отдельных видов затрат в структуре социально-экономического бремени COVID-19 в РФ
Figure 1. The value of certain types of costs in the structure of the socioeconomic burden of COVID-19 in the Russian Federation

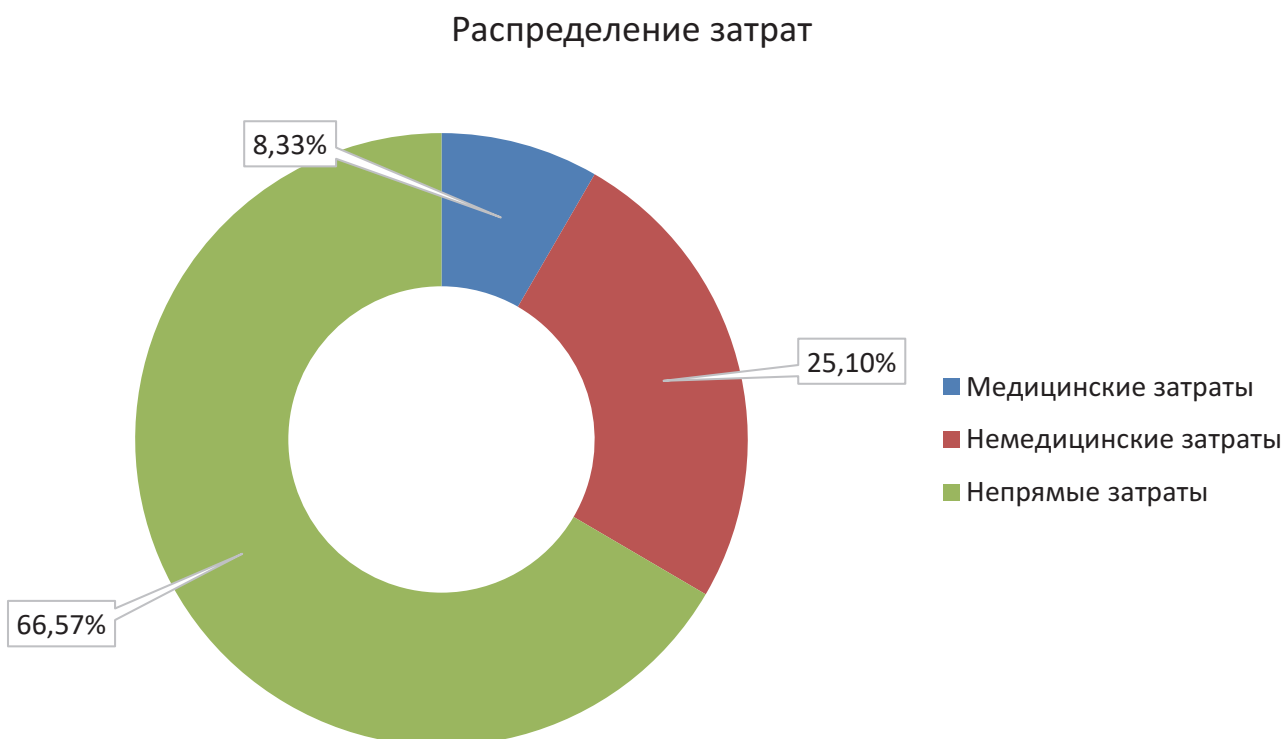


Рис. 2. Распределение затрат в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции в РФ на январь 2021 г.
Figure 2. Distribution of costs in connection with the pandemic of a new coronavirus infection in the Russian Federation for January 2021

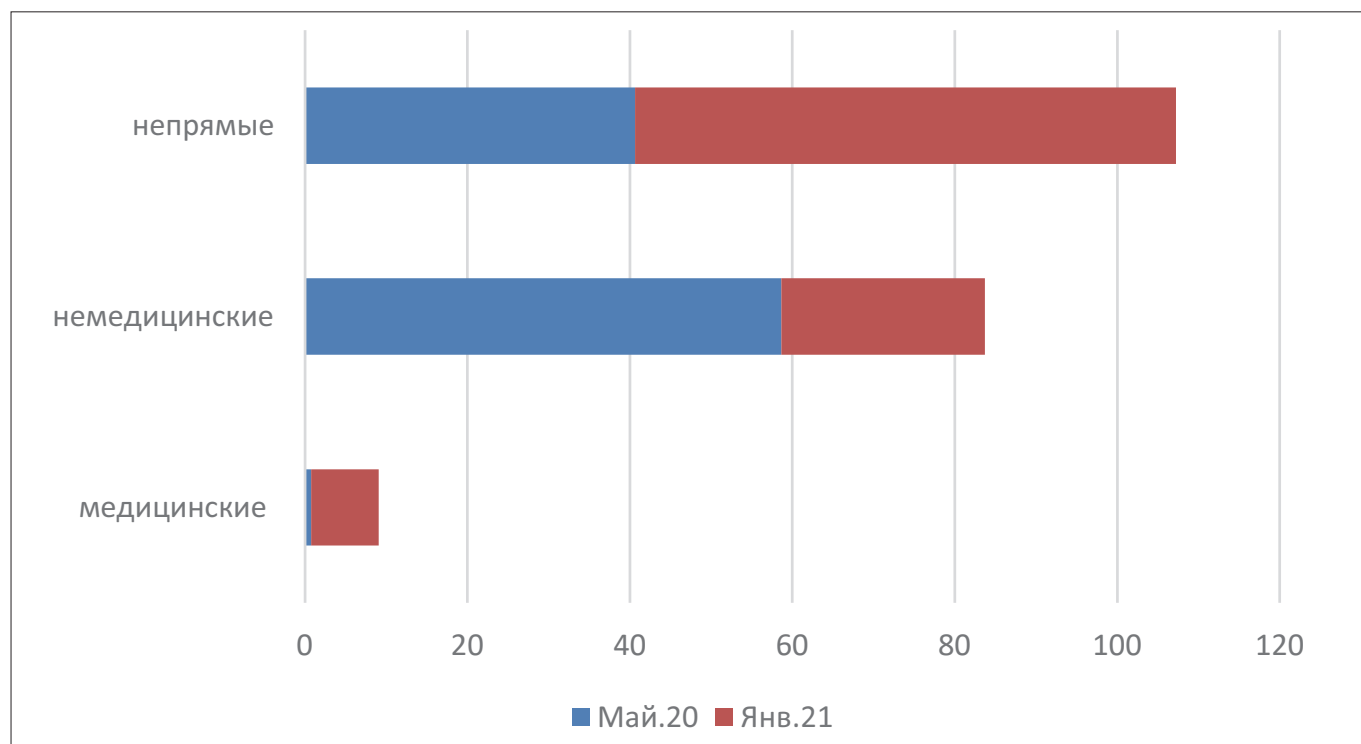


Рис. 3. Динамика доли различных видов затрат в общей структуре социально-экономического бремени COVID-19 в РФ (май 2020 г. / январь 2021 г.)

Figure 3. Dynamics of the share of various types of costs in the overall structure of the socioeconomic burden of COVID-19 in the Russian Federation (May 2020 / January 2021)

Социально-экономическое бремя некоторых заболеваний в Российской Федерации

Таблица 4

Table 4

Socioeconomic burden of some diseases in the Russian Federation

Нозология Nosology	Популяция пациентов, абс. число Patient population, pts.	Стоимость, млрд руб. Cost, billion rubles	Источники Sources
Воспалительные заболевания кишечника	31 371	3,8	[15]
Фибрилляция предсердий	3 723 000	52	[16]
Рассеянный склероз	70 000	78,7	[17]
Онкологические заболевания, ассоциированные с модифицируемыми факторами	1 951 386	241	[18]
Новая коронавирусная инфекция COVID-19	3 813 048*	5 400	Собственные данные

Примечание: * — на конец января 2021 года.

Note: * — at the end of January 2021.

Другой возможностью определения социального и экономического бремени заболевания является определение глобального бремени болезни.

Исследование глобального бремени болезни

Исследование глобального бремени болезней (ГББ, *англ.* global burden of disease; GBD) является планомерной научной попыткой количественной оценки сравнительной величины потери здоровья, вызываемой заболеваниями, травмами и факторами риска, связанными с возрастом, полом и географическим положением для определённых моментов времени.

Концепция ГББ разработана в 1990-х годах Гарвардской школой общественного здравоохранения, Всемирным банком и ВОЗ. Величина глобального бремени болезни оценивается в годах жизни, утраченных в связи с инвалидностью (*англ.* disability-adjusted life years; DALY). Таким образом, с точки зрения влияния заболевания на здоровье населения учитывается не только преждевременная смертность, но и ухудшение качества жизни вследствие утраты здоровья.

DALY для болезни или травмы определяется как сумма потерянных лет жизни (*англ.* years of life lost; YLL) из-за преждевременной смертности населения и лет, потерянных из-за инвалидности (*англ.* years lost due to disability; YLD) для инцидентных случаев заболевания или травмы.

Один DALY можно объяснить, как один потерянный год «здоровой» жизни, а бремя болезней можно рассматривать как измерение разницы между эффективным состоянием здоровья и идеальной ситуацией, свободной от болезней и инвалидности в старости. При этом экономический ущерб в результате потерь здоровья образуется за счёт преждевременной смертности экономически активного населения; заболеваемости с временной и стойкой утратой трудоспособности.

На 2017 г. в тройку ведущих заболеваний, приводящих к утрате лет жизни в связи с инвалидностью в РФ, входили сердечно-сосудистые заболевания, новообразования и непреднамеренные травмы; среди заболеваний, являющихся причиной потери лет вследствие инвалидности — нарушения опорно-двигательного аппарата, психические расстройства и непреднамеренные травмы. При этом инфекции верхних и нижних дыхательных путей составляли в мире лишь 4,52 %, а в РФ 2 % глобального бремени заболеваний.

Согласно проведённым исследованиям (*In-Hwan O с соавт., 2020*) на 14 июля 2020 года общее количество YLLs, связанных с новой коронавирусной инфекцией в мире, составило более 4 млн [15]. Наибольшие потери понесли США (1 199 510 YLLs), далее следовали Бразилия (608 285), Великобритания (368 737), Италия (280 303) и Франция (256 388). В РФ значения YLL для мужчин составили 2 486,30, для женщин — 1 378,22. Также США была страной с наи-

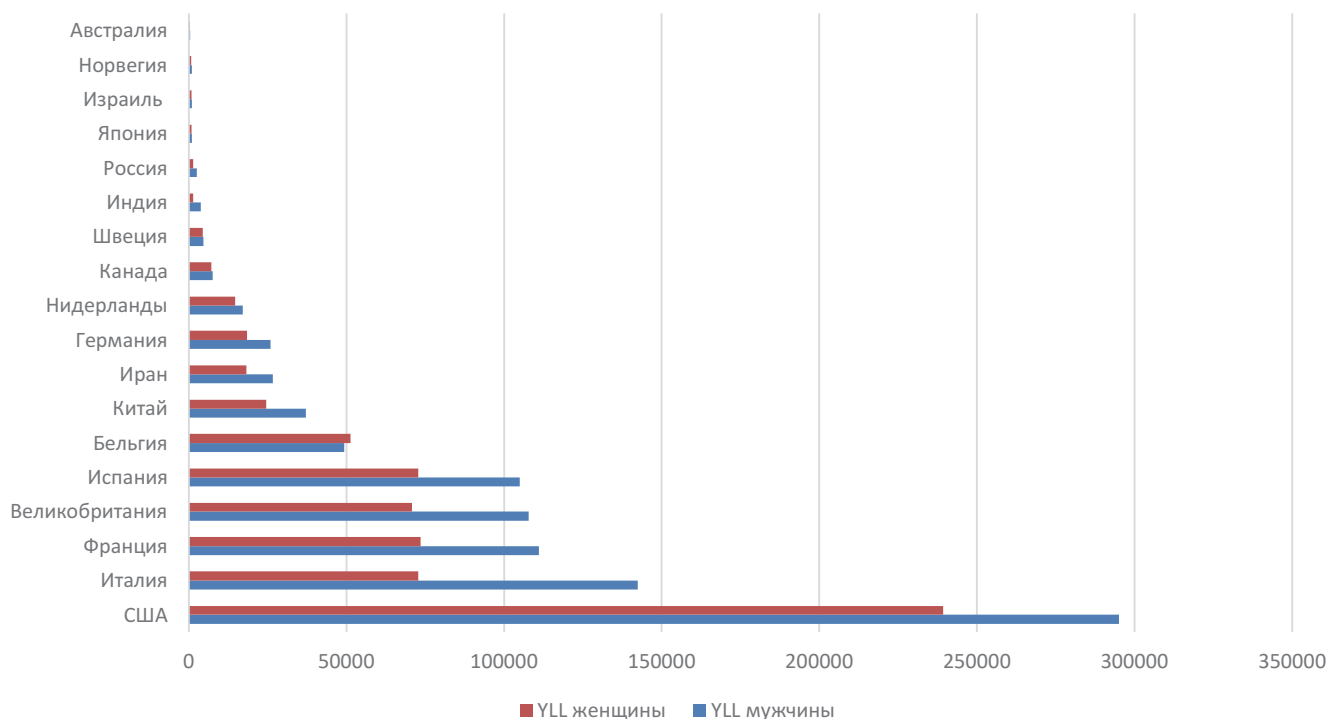


Рис. 4. Оценка общего количества YLLs в связи с новой коронавирусной инфекцией в странах мира [19]
Figure 4. Estimation of the total number of YLLs in connection with the new coronavirus infection in the world [19]

большей разницей YLLs между мужчинами и женщинами (660,561 и 538,948, соответственно) (рис. 4). При подсчёте потерь на 100 000 жителей наибольшие значения YLLs в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 продемонстрированы в Бельгии (1 593,72), далее следовали Великобритания (543,17), Италия (463,60), Швеция (415,12) и Франция (392,79). В РФ значения YLL на 100 000 населения составили для мужчин 3,68, для женщин — 1,76 (рис. 5).

В целом общее количество YLLs, вызванных COVID-19, было выше у мужчин (2 363 410), чем у женщин (1 708 915). При расчёте YLL из-за COVID-19 на 100 000 населения этот показатель также был выше у мужчин (104,68), чем у женщин (77,78). У мужчин общее количество YLL, вызванных COVID-19, было самым высоким в возрастной группе 70—79 лет (752 599), в то время как у женщин общее количество YLLs, вызванных COVID-19, было самым высоким в возрастной группе 80 лет и старше (664 502). Как у мужчин, так и у женщин число YLL, вызванных COVID-19 на 100 000 че-

ловек, было самым высоким среди лиц в возрасте 80 лет и старше (1 205,66 и 981,05, соответственно). Общее число YLL, вызванных COVID-19, среди лиц в возрасте 70 лет и старше, составило более 50 % от общего числа YLL (58,8 %) во всех возрастных группах, в то время как общее число YLLs, вызванных COVID-19, среди лиц в возрасте 60 лет и старше, составило около трёх четвертей от общего числа YLLs (79,5 %) во всех возрастных группах. Таким образом, YLLs, вызванные COVID-19, были в основном сосредоточены в популяции лиц пожилого возраста, которые остаются наиболее уязвимой группой, прежде всего, ввиду наличия коморбидной патологии, что делает изоляцию пожилых людей (прежде всего лиц экономически неактивного возраста), находящихся в группе риска, одной из экономически эффективных стратегий по снижению заболеваемости, смертности, ассоциированных прямых медицинских и немедицинских затрат, а также доли COVID-19 в структуре глобального бремени болезней.

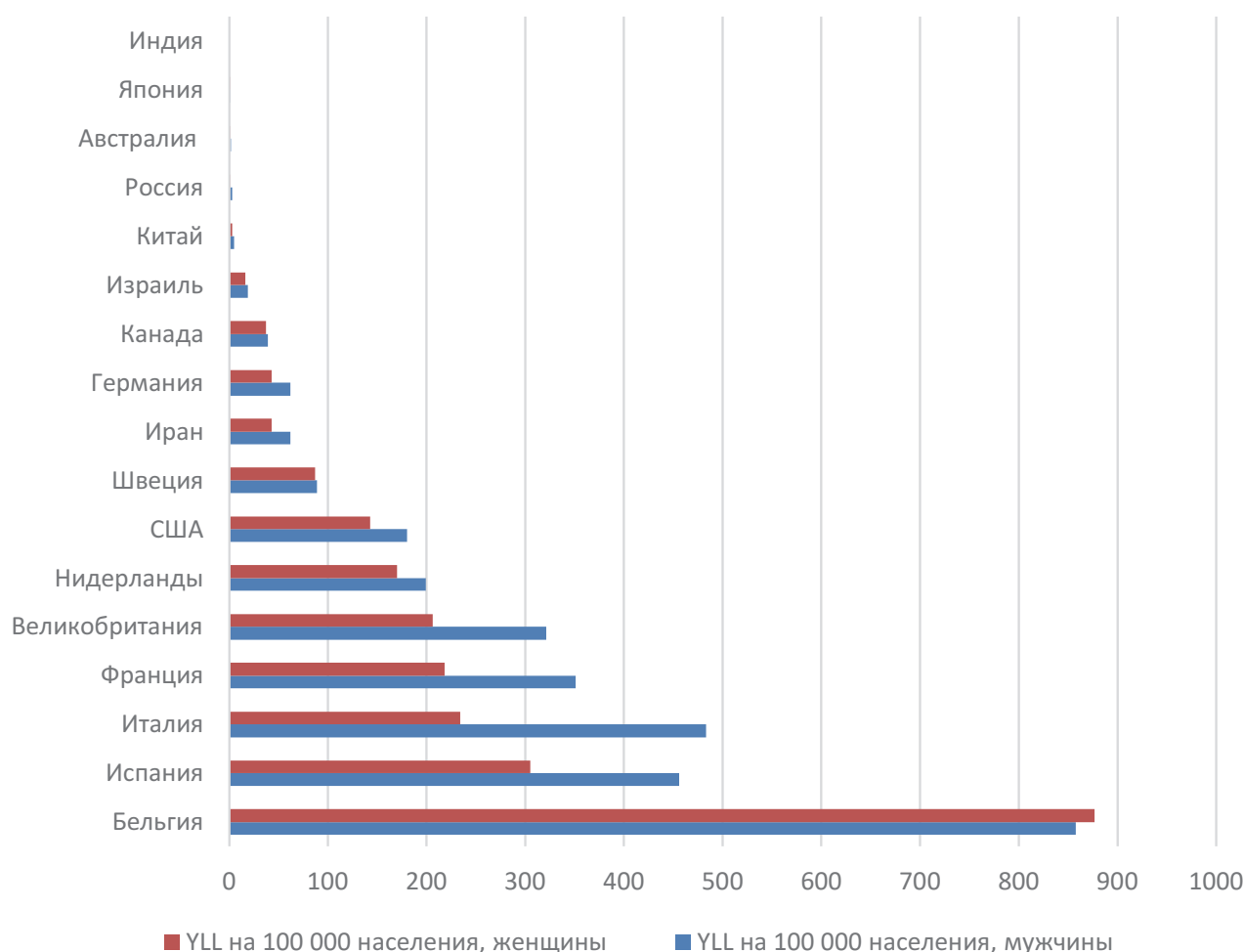


Рис. 5. Оценка количества YLLs в связи с новой коронавирусной инфекцией в странах мира на 100 тыс. населения [19]
Figure 5. Estimation of the number of YLLs in connection with a new coronavirus infection in the world per 100 thousand population [19]

Результаты оценки глобального бремени заболевания COVID-19 показывают, что в странах с высокими значениями YLL должны быть предприняты более жёсткие меры контроля за распространением заболевания, включающие прежде всего меры по соблюдению социальной дистанции, ношение масок и мытье рук.

Пандемия продолжается и трудно предсказать, в какой степени COVID-19 увеличит глобальное бремя болезни в странах мира, но результаты оценки бремени заболевания помогают поддержать процесс принятия решений относительно распределения ограниченных ресурсов системы здравоохранения во всём мире. В настоящее время для ряда стран мира, например, для Бельгии, YLLs в связи с COVID-19 уже превысили 10 % от YLLs за весь 2017 год, в то время как в Индии, Корее, Японии, Австралии и Китае YLLs вследствие COVID-19 составляет менее 0,1 % от YLL в этих странах в 2017 году.

Обсуждение

Безусловной сложностью расчётов бремени заболевания является не только идентификация и оценка всех затрат в связи с заболеванием, но и определение истинного числа заболевших. Показатель заболеваемости зависит от многих факторов, в том числе от доступности медицинской помощи, охвата населения тестированием, чувствительности и специфичности применяемых тестов и т. д. Важно понимать, что определение места COVID-19 среди причин смерти пациентов в период эпидемии варьирует между странами и влияет на данные официальной статистики по смертности от новой коронавирусной инфекции. Так, по данным государственной статистики РФ, в декабре 2020 г. у 31 550 человек новая коронавирусная инфекция была расценена как основная причина смерти (из них у 5 570 вирус не идентифицирован), ещё у 12 885 человек инфекция отнесена к «прочим важным состояниям»: у 301 пациента оказала существенное влияние на развитие осложнений, у 2 566 — не оказала влияние на исходы основного заболевания [3].

Так же нельзя не учитывать влияние эпидемической ситуации в странах на доступность медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями. При этом упущенные возможности первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых, сахарного диабета, онкологических заболеваний, вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний) в связи с перепрофилированием стационаров, запретом на проведение плановых вмешательств, приостановку диспансеризации населения по прогнозам, увеличат в будущем прямые медицинские затраты.

Уже сейчас продемонстрирован значимый рост прямых медицинских расходов в период мая 2020 — января 2021 гг. в связи с растущей нагрузкой на систему здравоохранения и ростом числа заболевших, а также началом массовой вакцинации.

Рост прямых немедицинских расходов обусловлен значительными расходами, связанными с принимаемыми мерами по экономической поддержке населения в связи с ростом безработицы и потерей доходов предприятий малого и среднего бизнеса, а также наиболее пострадавших от пандемии регионов. При этом рост доли прямых медицинских и немедицинских расходов привёл к снижению доли косвенных расходов. Тем не менее, проводимые карантинные меры привели к сворачиванию значительной части деловой активности, резкому снижению совокупного спроса, росту безработицы и числа банкротств, усилению проблем с ликвидностью на уровне компаний, банков и населения, что, по прогнозам, привело к снижению ВВП в РФ на 3,8 %, снижению индекса промышленного производства на 2,1 % в сравнении со значениями этих показателей в 2019 г. [16].

Вывод

Эпидемия новой коронавирусной инфекции привела к колоссальным экономическим потерям в российском обществе.

Заключение

Текущая пандемия новой коронавирусной инфекции потребовала переоценки сложившихся подходов к экономической, социальной, миграционной политике, формирования новых форм организации жизни людей, дистанционного общения и бизнес-коммуникаций, а также создания новой модели здравоохранения, способной противостоять эпидемиям и стихийным бедствиям.

Создание эффективной системы противоэпидемических мероприятий и разработка эффективных в отношении коронавируса лекарственных средств и вакцин является в настоящее время ключевой задачей общества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. — проведение расчётов, написание текста; Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Гомон Юлия Михайловна

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

к. м. н., врач-клинический СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

Стрижелецкий Валерий Викторович

e-mail: b4@zdrav.spb.ru

ORCID ID: 0000-0002-1838-9961

д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; Главный врач СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Игорь Григорьевич

e-mail: dr_igor_ivanov@mail.ru

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; заместитель главного врача СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Gomon Yulia M.

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

Balykina Yulia E.

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

Belousov Dmitry Yu.

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

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

Strizheletskiy Valeriy V.

e-mail: b4@zdrav.spb.ru

ORCID ID: 0000-0002-1838-9961

Dr. Sci. (Med.), Professor of surgery Department, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Chief Doctor St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg, Russia

Ivanov Igor G.

e-mail: dr_igor_ivanov@mail.ru

associate professor, Department of propedeutics of intern disease, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Deputy of Chief Doctor St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg, Russia

Литература / References

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии Covid-19. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр; 2020. — 360 с. [Bagненко SF, Belyakov NA, Rassokhin VV et al. The beginning of the Covid-19 epidemic. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center; 2020. (In Russ).]
2. Портал CORONAVIRUS (COVID-19). [CORONAVIRUS (COVID-19) portal. (In Russ).] Доступно по: <https://coronavirus-monitor.ru/vakcinaciya-ot-coronavirusa>. Ссылка активна на 04.02.2021.
3. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-декабрь 2020 г. [Natural movement of the population in the context of the constituent entities of the Russian Federation for January-December 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/TEavq> Ссылка активна на 04.02.2021.

4. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М. и др. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации // *Качественная Клиническая Практика*. 2020;(1):35-44. [Kolbin AS, Belousov DYU, Gomon YUM, et al. Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;(1):35-44. (In Russ).] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44].
5. Омеляновский В., Авксентьева М., Деркач Е., Свешникова Н. Анализ стоимости болезни — проблемы и пути решения // *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):6-12. [Omel'yanovskii V, Avksent'eva M, Derkach E, Sveshnikova N. Analysis of the cost of the disease — problems and solutions. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):6-12. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1263> Ссылка активна на 04.02.2021.

6. Методические рекомендации по расчёту затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. — ЦЭКМП, 2017 г. [Электронный документ]. [Methodical recommendations for calculating costs when conducting clinical and economic studies of drugs. CEKMP, 2017 [Electronic document]. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/ETmx7> <https://clck.ru/ETmx7> Ссылка активна на 04.02.2021.
7. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ: Букки Веди, 2019. — 252 с. [Inclusion of drugs in restrictive lists: step-by-step algorithm / under total. ed. Belousov DYU, Zyryanov SK, Kolbina AS. Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2019. (In Russ).] ISBN 978-5-4465-2555-3. Доступно по: <https://clck.ru/SRtoe>
8. В России началась вакцинация от коронавируса // TASS. [Coronavirus vaccination has begun in Russia. TASS. (In Russ).] Доступно по: <https://tass.ru/obschestvo/9375415> Ссылка активна на 04.02.2021.
9. Прививка от COVID-19: отвечаем на самые популярные вопросы о вакцинации // Российская газета. [COVID-19 Vaccination: Answering the Most Popular Vaccination Questions. Russian newspaper. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SrpvU>
10. Портал CORONAVIRUS (COVID-19). [CORONAVIRUS (COVID-19) portal. (In Russ).] Доступно по: <https://coronavirus-monitor.ru/vakcinaciya-ot-coronavirusa> Ссылка активна на 04.02.2021.
11. План преодоления экономических последствий новой коронавирусной инфекции. Правительство Российской Федерации. 28.01.2021. [Электронный ресурс]. [Plan for overcoming the economic consequences of the new coronavirus infection. Government of the Russian Federation. 28.01.2021. [Electronic document]. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/TEaef> Ссылка активна на 04.02.2021.
12. COVID-19: влияние на экономику и систему здравоохранения РФ. Оперативный аналитический отчёт Aston Health. 27.04.20. [Электронный ресурс]. [COVID-19: Impact on the Economy and Healthcare System of the Russian Federation. Aston Health operational analytical report. 04/27/20. [Electronic document]. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/TEagM> Ссылка активна на 04.02.2021.
13. Федеральная служба государственной статистики. Росстат представляет первую оценку ВВП за 2020 год. (1 февраля 2021 г.). [Federal

State Statistics Service. Rosstat presents the first GDP estimate for 2020. (February 1, 2021). (In Russ).] Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/113015> Ссылка активна на 04.02.2021.

14. Tremblay G. The Economic Impact of COVID-19 in Canada: A Health Economist Perspective. Available at: <https://clck.ru/TEai3> Accessed February 04, 2021.

15. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2020;23(2):19-25. [Ignatyeva VI, Avxentyeva MV, Omelyanovskiy VV, Derkach EV. Socioeconomic burden of inflammatory bowel disease in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(2):19-25. (In Russ).] DOI: 10.17116/profmed20202302119

16. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) // Вестник аритмологии. 2018;(92):42-48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-48. (In Russ).] DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48

17. Толкушин А.Г., Смирнова А.В., Давыдовская М.В. и др. Бремя рассеянного склероза в России и Европе: где больше? // Фармакоэкономика: теория и практика. 2018;6(2):25-30. [Tolkushin AG, Smirnova AV, Davydovskaya MV et al. The burden of multiple sclerosis in Russia and Europe: what's above? 2018;6(2):25-30. (In Russ).] DOI: 10.30809/phe.2.2018.4

18. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска // Анализ риска здоровью. 2020;1:133-141. [Kontsevaya AV, Balanova YuA, Myrzamatova AO et al. Economic losses due to oncologic diseases related to modifiable risk factors. *Health Risk Analysis*. 2020;1:133-141. (In Russ).] DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.15

19. In-Hwan O, Minsu O, Su YJ et al. Years of life lost attributable to covid-19 in high-incidence countries. *J Korean Med Sci*. 2020;35(32):e300. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e300

Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырём

Дьяков И. Н.^{1,2}, Касян Г. Р.³

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

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

³ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация. Цель: оценить клинко-экономическую эффективность и влияние на бюджет при применении препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря. *Материалы и методы.* Дизайн исследования — ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического анализа — анализ затрат, клинко-экономический анализ, анализ «влияния на бюджет». *Результаты.* Несмотря на то что препарат мирабегрон для лечения гиперактивного мочевого пузыря обладает меньшей эффективностью в сравнении с применением препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, клинко-экономический анализ показал, что в рамках горизонта 12 месяцев применение препарата мирабегрон потребует на 66,8 % меньше затрат. Анализ влияния на бюджет показал, что при применении препарата мирабегрон с первого года у 100 % пациентов снижение нагрузки на бюджет составит 66,8 %. Постепенное обеспечение в течение 3 лет пациентов препаратом мирабегрон вместо препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс позволит снизить нагрузку на бюджет за 3 года на 44,4 %. Анализ чувствительности показал, что полученные результаты устойчивы к изменению цен на сравниваемые препараты и уменьшению объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. *Заключение.* Применение лекарственного средства мирабегрон при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырём является фармакоэкономически обоснованным. Включение препарата мирабегрон в перечни лекарственных средств, затраты на которые подлежат государственному возмещению, является целесообразным.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; мирабегрон; ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс; клинко-экономический анализ; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Касян Г.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырём. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):35-45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-35-45>

Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder

Dyakov IN^{1,2}, Kasyan GR³

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

² — FSBSI “I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”, Moscow, Russia

³ — State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow “S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow”, Moscow, Russia

Abstract. *Objective:* to assess the clinical and economic efficiency and impact on the budget when using the drug Mirabegron in the treatment of an overactive bladder. *Materials and methods.* Study design — retrospective analysis of published data. Pharmacoeconomic analysis methods — cost analysis, clinical and economic analysis, budget impact analysis. *Results.* Despite the fact that the drug Mirabegron for the treatment of overactive bladder is less effective in comparison with the use of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex drug, the clinical and economic analysis showed that within the horizon of 12 months the use of the drug Mirabegron will require 66.8 % less costs. Analysis of the impact on the budget showed that when using the drug Mirabegron from the first year in 100 % of patients, the decrease in the burden on the budget will be 66.8 %. Gradual provision of Mirabegron to patients over 3 years instead of Botulinum toxin type A-hemagglutinin complex will reduce the burden on the budget by 44.4 % in 3 years. Sensitivity analysis showed that the results obtained are resistant to changes in prices for compared drugs and a decrease in the volume of therapy with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex. *Conclusion.* The use of the drug Mirabegron in the treatment of patients with an overactive bladder is pharmacoeconomically justified. The inclusion of Mirabegron in the lists of medicines, the costs of which are subject to state reimbursement, is advisable.

Keywords: overactive bladder; mirabegron; botulinum toxin type A-hemagglutinin complex; clinical and economic analysis; budget impact analysis

For citation:

Dyakov IN, Kasyan GR. Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(1):35-45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-35-45>

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМК) — широко распространённый синдром. По данным Международного общества по удержанию мочи, симптомы ГАМП имеются у 17 % взрослого населения Европы. Необходимо отметить, что ГАМП без недержания мочи («сухой ГАМП») отмечается у 7,6 % женщин, а ГАМП в сочетании сургентным недержанием мочи — у 9,3 % [1]. На данный момент распространённость ГАМП в мире растёт с каждым годом в связи с увеличением числа пожилых людей: в 2008 г. заболевание наблюдалось у 11 % пациентов, а в 2019 г. по прогнозам их число увеличится до 20 %, или 546 млн человек [1].

Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования [2], распространённость недержания мочи у пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 10,4 % среди мужчин и 19,3 % среди женщин и увеличивается с возрастом. Наибольшее число больных с ГАМП отмечено в возрасте старше 40 лет. У мужчин старше 60 лет чётко прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости, а у женщин, напротив, — к снижению. Таким образом, ГАМП достаточно распространённый клинический синдром, встречающийся в различных возрастных группах и приводящий к физической и социальной дезадаптации.

Согласно отечественным и европейским клиническим рекомендациям по лечению недержания мочи (2020) медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря основано на применении М-холиноблокаторов и агонистов бета3-адренорецепторов (бета3-адреномиметиков). Однако в ряде случаев добиться необходимого эффекта при их применении не удаётся. Так, согласно данным опроса пациентов [3], 25 % пациентов с урологическими симптомами страдают от ургентных позывов к мочеиспусканию, причём за медицинской помощью по этому поводу обращаются только 2/3 из них. Только 30,2 % пациентов удовлетворены результатами терапии антимускариновыми препаратами. Согласно клиническим рекомендациям [1], в этом случае пациентам возможно назначение терапии с применением инъекций ботулинического токсина типа А либо агонистов бета3-адренорецепторов из которых в настоящее время в РФ доступен только препарат мирабегрон.

Мирабегрон — мощный селективный агонист бета3-адренорецепторов. Он улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счёт стимуляции бета3-адренорецепторов, расположенных в его стенке. В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения гиперактивного мочевого пузыря, так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с гиперактивным мочевым пузырём, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта [4]. В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей и инфравезикальной обструкцией продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг один раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели [4].

Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс включён в перечень ЖНВЛП, тогда как препарат мирабегрон — нет. Включение препаратов в перечень ЖНВЛП значительно увеличивает их доступность для применения, однако в условиях ограниченности бюджетов системы здравоохранения необходимо оценить экономическую целесообразность применения препарата мирабегрон для лечения гиперактивного мочевого пузыря в условиях системы здравоохранения РФ [5, 6, 7]. Исходя из этого, целью проводимого анализа была оценка клинико-экономической эффективности и влияния на бюджет при применении препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы

Сравниваемые лекарственные препараты предназначены для симптоматического лечения недержания мочи, учащённого мочеиспускания и/или ургентных позывов к мочеиспусканию, которые присутствуют у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Представленный фармакоэкономический анализ проводится ретроспективно по опубликованным данным клинических исследований. В качестве критериев эффективности были выбраны твёрдые конечные точки, используемые в РКИ при исследовании подходов к терапии гиперактивного мочевого пузыря:

- число эпизодов недержания мочи (снижение на 100 и/или ≥ 50 % от исходного уровня;
- частота позывов к мочеиспусканию;
- частота мочеиспусканий.

В результате литературного поиска был отобран систематический обзор и сетевой метанализ *Drake MJ et al* (2017) [9] в котором проводилось сравнение эффективности ботулинического токсина типа А, мирабегрона и М-холинолитиков у взрослых пациентов с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря. Цитируемый метанализ включал 56 РКИ. Через 12 недель терапии все методы лечения были эффективнее плацебо. Пациенты, получавшие ботулинический токсин типа А (100 ЕД), имели в среднем, наибольшее сокращение числа эпизодов недержания мочи, позывов к мочеиспусканию и частоты мочеиспусканий, а также наиболее высокие шансы достижения снижения на 100 и ≥ 50 % от исходного уровня числа эпизодов недержания мочи в день. Таким образом, в качестве терапии сравнения для препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря был выбран метод внутриметрического введения ботулинического токсина типа А.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению недержания мочи (2020) [1], рекомендуется лечение ботулиническим токсином типа А, имеющим зарегистрированные показания, путём внутриметрического введения в дозе 100 ЕД в случае, когда медикаментозное лечение неэффективно или вызывает серьёзные побочные эффекты. Инъекции ботулинического токсина в дозе, превышающей 100 ЕД, сопровождаются повышением частоты необходимости выполнения периодической катетеризации мочевого пузыря. Повторные инъекции выполняются не ранее, чем через 3 месяца. Применение дозы препарата, превышающей 100 ЕД, не приводит к дальнейшему повышению качества жизни больных, страдающих идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря. Применение ботулинического токсина ассоциировано с возрастанием потребности в катетеризации мочевого пузыря (в том числе самокатетеризации). В свою очередь выполнение периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря повышает риск развития мочевой инфекции [1].

В России в настоящее время зарегистрировано несколько препаратов ботулинического токсина типа А, однако показания к применению при гиперактивном мочевом пузыре прописаны в инструкции только для препаратов Ботокс® и Лантокс® [10, 11]. При этом, согласно инструкции, доза препарата Лантокс® на введение составляет 200—300 ЕД на введение, что противоречит клиническим рекомендациям (см. выше) [1]. Кроме того, результаты по эффективности были получены при анализе работ, в которых ботулинический токсин типа А применялся в разовой дозе 100 ЕД. Единственный препарат боту-

линического токсина типа А, удовлетворяющий всем требованиям сравнения [5, 6, 7], зарегистрированный в РФ — Ботокс® (Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс) [11]. Этот препарат использовали в качестве препарата сравнения.

В качестве целевой популяции были выбраны пациенты с гиперактивным мочевым пузырём с неэффективностью или непереносимостью М-холинолитиков. Выше было указано, что порядка 25 % пациентов с урологическими симптомами страдают от urgentных позывов к мочеиспусканию [3], причём за медицинской помощью по этому поводу обращаются только 2/3 из них и только 44 % получают М-холиноблокаторы. Среди них 41,4 % прекратили лечение, а 28,4 % продолжили применение препаратов, однако были не удовлетворены результатами лечения и только 30,2 % пациентов продолжили терапию антимускариновыми препаратами и были удовлетворены результатами терапии. Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах [1]. Распространённость недержания мочи у пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 10,4 % среди мужчин и 19,3 % среди женщин и увеличивается с возрастом [2]. Распространённость заболевания в популяции более молодых пациентов неизвестна. Исходя из этого расчёт размера популяции проводили исходя из численности мужского и женского населения старше 60 лет, распространённости симптомов недержания мочи, а также данных по частоте назначения М-холинолитиков и частоте неэффективного ответа на них, приведённых выше.

При расчёте затрат учитывались только прямые медицинские затраты, ассоциированные с применением сравниваемых препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря, в том числе: лекарственные затраты, затраты на введение, затраты на лечение осложнений. При проведении клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет использовали одни и те же компоненты прямых затрат.

Введение ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса должен осуществлять только врач, имеющий опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, уролог или урогинеколог). Таким образом, применение препарата должно осуществляться в условиях лечебно-профилактического учреждения, что требует затрат на пребывание в нём. Применение перорального препарата мирабегрон не требует дополнительных затрат. Учитывали также затраты на лечение инфекций мочевыводящих путей и задержки мочи, требующей катетеризации. При этом, поскольку в инструкции по применению препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс указана возможность проведения пациентом самокатетеризации после обучения, было сделано допущение, что пациенты получают медицинскую услугу согласно КСГ

однократно при первом обращении и дальнейшую катетеризацию будут проводить самостоятельно. Нужно отметить, что при применении мирабегрона задержка мочи не развивается и потребность в катетеризации отсутствует.

Таким образом прямые затраты на лечение гиперактивного мочевого пузыря складывались из:

- непосредственно лекарственных затрат на применение лекарственных препаратов;
- затрат на введение препарата согласно КСГ ds30.001 (только для ботулинического токсина типа А);
- затрат на лечение инфекций мочевыводящих путей согласно КСГ ds12.006;
- затрат на установку катетера в результате удержания мочи на фоне терапии ботулиническим токсином типа А согласно КСГ ds30.005.

Частоту развития инфекций мочевыводящих путей оценивали согласно данным метаанализа *López Ramos H et al* (2017) [12]. Согласно этим данным суммарно в работах *Flynn MK et al* (2009) [13], *Dmochowski R et al* (2010) [14], *Denys P et al* (2011) [15], *Dowson C et al* (2011) [16], *Chapple C et al* (2013) [17] и *Nitti VW et al* (2013) [18] внутривульварное введение ботулинического токсина получали 639 пациентов, среди которых было выявлено 125 случаев инфекций мочевыводящих путей, что составляет 19 %. Это значение использовали в качестве частоты развития инфекций мочевыводящих путей при проведении расчётов. Потребность в катетеризациях определяли сходным образом, используя в качестве исходных данных метаанализ *Cui Y et al* (2013) [19]. Согласно приведённым в нем данным катетеризация по причине удержания мочи потребовалась суммарно 82 пациентам из 521, что составляет 15,7 %.

Вероятность развития инфекций мочевыводящих путей при применении мирабегрона значительно меньше, чем в случае препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Так, согласно данным метаанализа *Lozano-Ortega G et al* (2019) [20], OR этого осложнения при применении ботулинического токсина типа А в сравнении с применением мирабегрона составляет 2,97 (95 % ДИ 0,87;10,21).

Вероятность развития инфекций мочевыводящих путей при применении препарата мирабегрон рассчитывали с использованием указанного значения OR по формулам, описанным ниже.

$$Odd_{BT} = P_{BTinf} / (1 - P_{BTinf}) \quad (1);$$

$$OR_{BT} = Odd_{BT} / Odd_M \rightarrow Odd_M = Odd_{BT} / OR_{BT} \quad (2);$$

$$P_{Minf} = Odd_M / (1 + Odd_M) \quad (3),$$

где: Odd_{BT} — шанс развития инфекции при применении ботулинического токсина;

Odd_M — шанс развития инфекции при применении мирабегрона;

P_{BTinf} — частота развития инфекции (вероятность) при применении ботулинического токсина;

P_{Minf} — частота развития инфекции (вероятность) при применении мирабегрона;

OR_{BT} — отношение шансов развития инфекции при применении ботулинического токсина в сравнении с применением мирабегрона.

Расчёт средней стоимости законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, рассчитывали по следующей формуле:

$$Cost(Th)_i = Cost(Th)_n \times K \times R \quad (4),$$

где: $Cost(Th)_i$ — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь за счёт средств ОМС;

$Cost(Th)_n$ — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь за счёт средств ОМС (базовая ставка);

K — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения, включённого в КСГ) от норматива финансовых затрат, установленного ППГ. Для лечения в условиях дневного стационара — 0,6;

R — коэффициент затратоёмкости в зависимости от КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации.

Размер базовой ставки для дневного стационара, коэффициенты затратоёмкости для КСГ, использованных в расчётах, а также стоимость законченного случая приведены в табл. 1

В качестве источника цен использовали данные государственного реестра предельных отпускных цен [22] и данные от компании производителя (табл. 2). При расчётах использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость (НДС).

Эффективность сравниваемых препаратов сопоставляли по результатам систематического обзора и сетевого метаанализа *Drake MJ et al* (2017) [9], сетевого метаанализа *Lozano-Ortega G et al* (2019) [20] и непрямого сравнения *Freemantle N et al* (2016) [24]. Во всех трёх работах указано, что применение ботулинического токсина типа А при лечении гиперактивного мочевого пузыря в отношении выделенных критериев клинической эффективности было более эффективным в сравнении с применением мирабе-

Таблица 1

Клинико-статистические группы, использованные при проведении расчётов [21]

Table 1

Clinical and statistical groups used in the calculations [21]

Номер КСГ	Название КСГ	Коэффициент затрато-емкости	Затраты на законченный случай	
			Базовые, руб.	С учётом поправочного коэффициента, руб.
—	Базовая ставка — затраты на 1 случай лечения в условиях дневных стационаров за счёт средств обязательного медицинского страхования	—	22 261,50	
ds12.006	Инфекционные и паразитарные болезни, взрослые	1,16	25 823,34	15 494,00
ds30.001	Болезни, врождённые аномалии, повреждения мочевой системы и мужских половых органов	0,8	17 809,20	10 685,52
ds30.005	Операции на почке и мочевыделительной системе, взрослые (уровень 2)	2,04	45 413,46	27 248,08

Таблица 2

Стоимость сравниваемых лекарственных средств

Table 2

The cost of compared drugs

МНН	ТН	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с НДС, руб.	Режим применения
Мирабегрон	Бетмига	Таблетки 50 мг, №30	1 736,00	1 909,60	50 мг/сут, ежедневно, длительно
		Таблетки 50 мг, №10	581,00	639,10	
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	Ботокс	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 ЕД, №1	10 347,6	11 382,36	100 ед на введение, каждые 4 месяца

грона. При этом применение мирабегрона было связано с более низким риском инфекций мочевыводящих путей.

Согласно требованиям постановления правительства РФ № 871 [5, 6] в редакции от 03.12.2020 г. [7] при выборе метода клинко-экономического анализа ключевым моментом является сравнение клинической эффективности сравниваемых режимов терапии, а выбор метода зависит от соотношения стоимости и эффективности сравниваемых препаратов. В случае, когда рассматриваемый препарат менее эффективен в сравнении с препаратом сравнения, проводится сопоставление прямых затрат, ассоциированных с применением препаратов сравнения.

Продолжительность клинических исследований, включённых в метаанализы и не прямое сравнение, использованные при сопоставлении эффективности сравниваемых препаратов [9, 20, 24] варьировала от 12 недель до 12 месяцев. Исходя из этого горизонт исследования для клинко-экономического анализа составил 52 недели (1 год).

Частоту применения процедур введения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс определяли исходя из клинических реко-

мендаций [1] и данных инструкции по медицинскому применению препарата [11]. Согласно этим данным, повторное введение препарата можно осуществлять с интервалом 3 месяца. Средняя продолжительность клинического эффекта согласно данным инструкции по применению составляет 166 дней, или 23,7 недель. В то же время согласно методическим рекомендациям средняя периодичность применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в клинической практике составляет 4—8 месяцев [23]. Исходя из этого, в базовом сценарии клинко-экономического анализа при оценке затрат было принято допущение, что лечение препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс будет проводиться один раз в 4 месяца, т. е. пациент получит 3 введения в течение 1 года. В рамках анализа чувствительности оценили изменение затрат при уменьшении частоты введения препарата до 2 раз в год (1 введение каждые 6 месяцев). При анализе влияния на бюджет использовали только одну частоту введения препарата — 1 раз в 3 месяца.

Горизонт исследования для клинко-экономического анализа составил 1 год, для анализа влияния на бюджет — 3 года (что соответствует периоду бюджетного планирования).

В базовом сценарии анализа влияния на бюджет было принято, что препарат мирабегрон будет применяться с первого года у 100 % пациентов. В рамках анализа чувствительности оценили изменение нагрузки на бюджет при постепенном увеличении доли пациентов, получающих мирабегрон по 33 % в год.

Расчёт разницы затрат, ассоциированных с применением сравниваемых препаратов при гиперактивном мочевом пузыре, проводили путём осуществления вычитания из значения суммарных затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при включении рассматриваемого препарата мирабегрон в перечень ЖНВЛП значения суммарных затрат на лекарственное лечение пациентов в текущей практике (получают только Ботулинический токсин типа А). Отрицательное значение свидетельствует о снижении нагрузки на бюджет, положительное — о её увеличении.

Анализ чувствительности проводили в отношении нескольких параметров. Помимо указанных выше, проводили анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты в диапазоне -50 %... +50 % с шагом 10 %. Для анализа влияния на бюджет оценивали также изменение размера популяции.

Результаты

Частота возникновения инфекций мочевыводящих путей и задержки мочи с катетеризацией среди пациентов, получающих ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс была приведена выше, для пациентов, получавших мирабегрон, эти значения рассчитывали как описано в разделе материалы и методы (табл. 3).

Затраты на применение сравниваемых препаратов рассчитывали с учётом частоты осложнений при частоте введения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс 3 раза в год. В табл. 4 приведены результаты, рассчитанные на 1 пациента за период 1 год.

Как видно из приведённых данных, средневзвешенные прямые затраты, ассоциированные с применением мирабегрона, на 66,75 % ниже, чем при применении препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Анализ чувствительности в отношении многократного изменения цен на сравниваемые препараты показал, что в диапазоне изменений от -50 до +50 % применение мирабегрона остаётся менее затратным, при этом снижение средневзвешенных затрат изменяется в диапазоне от -85,9 до -36,0 %. Это свидетельствует об устойчивости полученных результатов в отношении изменения стоимости препаратов.

Как упоминалось выше, в базовом сценарии расчёт затрат проводился исходя из того, что пациенты получают инъекции препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс 3 раза в

год. Поскольку стоимость препарата и введения при этом составляют значительную часть суммарных средневзвешенных затрат, рассчитывали изменение прямых затрат при уменьшении объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс до 2 инъекций в год (табл. 5).

Как видно из приведённых данных, даже при снижении объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в 1,5 раза до 2 введений в год прямые затраты при лечении мирабегроном остаются ниже затрат, ассоциированных с применением препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс более чем в 2 раза — на 52,46 %.

Размер целевой популяции рассчитывали, как указано в разделе «Материалы и методы». Результаты расчётов приведены в табл. 6.

Из приведённых данных видно, что размер популяции пациентов, которым требуется применение сравниваемых режимов терапии в РФ может составить 144 359 человек. Анализ влияния на бюджет рассчитывали при допущении, что летальность ежегодно составит 4,0 %, а прирост новых пациентов — 3,2 % (по [25]) в сравнении с предыдущим годом. Дисконтирование не учитывалось. Результаты анализа влияния на бюджет приведены в табл. 7. Изменение нагрузки на бюджет в 1-й год и суммарно за 3 года приведены в табл. 8.

Как видно из приведённых данных, при замене препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на мирабегрон у 100 % пациентов с 1-го года снижение нагрузки на бюджет составит 66,8 %.

Анализ чувствительности для анализа влияния на бюджет проводили как описано выше. Поскольку при клинико-экономическом анализе и анализе влияния на бюджет учитывались одинаковые компоненты затрат, анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты имеет такие же результаты, что и приведённые выше. В табл. 9 приведены результаты анализа чувствительности при одновременном изменении размера целевой популяции и доли пациентов, обеспечиваемых мирабегроном вместо инъекций препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Результаты ещё одного анализа чувствительности приведены в табл. 10 и 11. В табл. 10 представлено влияние на бюджет при постепенной замене текущей практики применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на рассматриваемую практику применения препарата мирабегрон у 33,3 % пациентов в год. В табл. 11 — разница затрат в 1 год и суммарно за 3 года.

Анализ чувствительности показал, что результаты анализа влияния на бюджет устойчивы к изменению входящих параметров в широком диапазоне.

Таблица 3

Скорректированные значения критерия эффективности (частоты обострений) для сравниваемых препаратов

Table 3

Adjusted values of the criterion of effectiveness (frequency of exacerbations) for the compared drugs

Осложнение	Частота развития	
	Текущий режим терапии (ботулинический токсин типа А)	Рассматриваемый режим терапии (мирабегрон)
Инфекции мочевыводящих путей	19,0 %	7,32 %
Лечение задержки мочи с катетеризацией	15,7 %	—

Таблица 4

Прямые средневзвешенные затраты на применение сравниваемых технологий
из расчёта на 1 пациента для периода 1 год

Table 4

Direct weighted average costs of using compared technologies per patient for a 1 year

Компонент затрат	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)
Лекарственные затраты, руб.	34 147,08	23 279,7
Введение препарата, руб.	32 056,56	0
Лечение инфекций мочевыводящих путей, руб.	2 943,86	1 134,13
Лечение задержки мочи (катетеризация), руб.	4 277,95	0
Суммарно, руб.	73 425,45	24 413,83
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, руб.	-49 011,62	
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, %	-66,75 %	

Таблица 5

Средневзвешенные прямые затраты на применение сравниваемых технологий для периода 1 год при 2 введениях
препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в год

Table 5

Weighted average direct costs of using compared technologies for a period of 1 year with 2 injections of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex preparation per year

Компонент затрат	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)
Лекарственные затраты, руб.	22 764,72	23 279,7
Введение препарата, руб.	21 371,04	0
Лечение инфекций мочевыводящих путей, руб.	2 943,86	1 134,13
Лечение задержки мочи (катетеризация), руб.	4 277,95	0
Суммарно, руб.	51 357,57	24 413,83
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, руб.	-26 943,74	
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, %	-52,46 %	

Таблица 6

Расчёт размера целевой популяции

Table 6

Calculating the size of the target population

Показатель	Значение	
Численность мужчин в РФ старше 60	17 715 240	
Численность женщин в РФ старше 60	15 090 760	
Летальность за год	4,0 %	1 300 000
Распространённость гиперактивного мочевого пузыря среди мужчин старше 60 лет	10,4 %	1 842 385
Распространённость гиперактивного мочевого пузыря среди женщин старше 60 лет	19,3 %	2 912 517
Процент пациентов с ургентными мочеиспусканиями	25,0 %	1 188 726
Процент пациентов, обращающихся за помощью	66,7 %	792 484
Процент пациентов, получающие антагонисты мускариновых рецепторов	44,0 %	348 693
Процент пациентов, прекративших приём антагонистов мускариновых рецепторов из-за неэффективности	41,4 %	144 359

Таблица 7

Анализ влияния на бюджет для 3-летнего горизонта

Table 7

Budget impact analysis for a 3-year horizon

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)			Рассматриваемая практика (мирабегрон)		
	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.
Год 1	4 929,4	5 670,2	10 599,6	3 360,6	163,7	3 524,4
Год 2	4 891,8	5 626,9	10 518,8	3 335,0	162,5	3 497,5
Год 3	4 854,5	5 584,0	10 438,5	3 309,6	161,2	3 470,8
Суммарно за 3 года	14 675,8	16 881,1	31 556,9	10 005,2	487,4	10 492,6

Таблица 8

Изменение нагрузки на бюджет при применении мирабегрона вместо препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс

Table 8

Change in the burden on the budget when using mirabegron instead of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)	Изменение нагрузки на бюджет при применении мирабегрона вместо ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса	
			млн руб.	проценты
Первый год	10 599,6	3 524,4	-7 075,3	-66,8
Суммарно за 3 года	3 1556,9	10 492,6	-21 064,3	-66,8

Таблица 9

Изменение нагрузки на бюджет при изменении общего размера популяции и доли пациентов, обеспечиваемых мирабегроном, млн руб.

Table 9

Change in the burden on the budget with a change in the total size of the population and the proportion of patients provided by mirabegron, million rubles

Изменение размера популяции	Доля пациентов, получающих мирабегрон					
	0 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %
50 %	47 335,4	41 016,1	34 696,8	28 377,5	22 058,2	15 738,9
40 %	44 179,7	38 281,7	32 383,7	26 485,7	20 587,7	14 689,7
30 %	41 024,0	35 547,3	30 070,6	24 593,9	19 117,1	13 640,4
20 %	37 868,3	32 812,9	27 757,5	22 702,0	17 646,6	12 591,1
10 %	34 712,6	30 078,5	25 444,3	20 810,2	16 176,0	11 541,9
0 %	31 556,9	27 344,1	23 131,2	18 918,3	14 705,5	10 492,6
-10 %	28 401,2	24 609,7	20 818,1	17 026,5	13 234,9	9 443,4
-20 %	25 245,5	21 875,3	18 505,0	15 134,7	11 764,4	8 394,1
-30 %	22 089,9	19 140,9	16 191,8	13 242,8	10 293,8	7 344,8
-40 %	18 934,2	16 406,4	13 878,7	11 351,0	8 823,3	6 295,6
-50 %	15 778,5	13 672,0	11 565,6	9 459,2	7 352,7	5 246,3
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом	0,0 %	-13,4 %	-26,7 %	-40,1 %	-53,4 %	-66,8 %

Таблица 10

Анализ влияния на бюджет для 3-летнего горизонта при постепенном обеспечении пациентов препаратом мирабегрон по 33,3 % в год

Table 10

Analysis of the impact on the budget for a 3-year horizon with the gradual provision of patients with mirabegron at 33.3 % per year

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)			Рассматриваемая практика (постепенная замена на мирабегрон)		
	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.
Год 1	4 929,4	5 670,2	10 599,6	4 406,5	3 834,7	8 241,2
Год 2	4 891,8	5 626,9	10 518,8	3 853,9	1 984,0	5 837,9
Год 3	4 854,5	5 584,0	10 438,5	3 309,6	161,2	3 470,8
Суммарно за 3 года	14 675,8	16 881,1	31 556,9	11 570,0	5 979,9	17 549,9

Таблица 11

Изменение нагрузки на бюджет при постепенном обеспечении пациентов препаратом мирабегрон по 33,3 % в год

Table 11

Change in the burden on the budget with the gradual provision of patients with mirabegron by 33.3 % per year

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (постепенная замена на мирабегрон)	Изменение нагрузки на бюджет при постепенной замене применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на мирабегрон	
			млн руб.	проценты
Первый год	10 599,6	8 241,2	-2 358,4	-22,3
Суммарно за 3 года	31 556,9	17 549,9	-14 007,0	-44,4

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ показал, что применение мирабегрона при лечении гиперактивного мочевого пузыря требует значительно меньших затрат в сравнении с использованием внутридетрузорного введения ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса — на 66,8 % (или на 49 011,62 руб. из расчёта на 1 пациента в год). Суммарное снижение нагрузки на бюджет для целевой популяции 144 359 человек составит 21,1 млрд руб. (-66,8 %) при 100 % замене на мирабегрон с первого года и 14,0 млрд руб. (или 44,4 %) при постепенной замене ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса на мирабегрон по 33 % в год. Применение лекарственного средства мирабегрон при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем является фармакоэкономически

обоснованным. Включение препарата мирабегрон в перечни лекарственных средств, затраты на которые подлежат государственному возмещению, является целесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено при поддержке компании АО «Астеллас Фарма». Компания не участвовала в разработке модели, выборе методов фармакоэкономического анализа, анализе данных или интерпретации результатов.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи, концепция исследования, редактирование статьи; Касян Г.Р. — написание и редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

Касян Геворг Рудикович

ORCID ID: 0000-0001-7919-2217

SPIN-код: 6235-5990

д. м. н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; Врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва, Россия

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Cand. Sci. Biology, General Director of Non-profit organization "Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems", Moscow, Russia; Head of the Laboratory of I. Mechnikov NIIVS, Moscow, Russia

Kasyan Gevorg R.

ORCID ID: 0000-0001-7919-2217

SPIN code: 6235-5990

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Urology FSBEI HE A.I. Evdokimova MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia; Urologist State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow « S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Moscow, Russia

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Недержание мочи». Министерство здравоохранения РФ. Российское общество урологов. Москва, 2020. [Klinicheskie rekomendacii «Nederzhanie mochi». Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Urologists. Moscow, 2020. (In Russ).]
2. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):324-30. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2003.04609.x
3. Коршунова Е.С. Новое слово в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. Мирабегрон: прошлое, настоящее, будущее // *Урология*. 2018;(5):170-174. [Korshunova ES. New approach to the treatment of patients with overactive bladder. Mirabegron: past, present and future. *Urologia*. 2018;(5):170-174. (In Russ).] DOI: 10.18565/urology.2018.5.170-174
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Бетмига (mirabegron) (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/TsNwu> Ссылка активна на 23.03.2021.

5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. of 20.11.2018) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnoj lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ).]
6. Постановление Правительства РФ от 29 октября 2018 г. № 1283 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Москва [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1283 of October 29, 2018 «O vnesenii izmenenij v pravila formirovaniya Perechnoj lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i

minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyy dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». Moscow. (In Russ.)]

7. Постановление Правительства РФ от 3 декабря 2020 г. № 2021 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Москва [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2021 of December 3, 2020 «O vnesenii izmenenij v pravila formirovaniya Perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyy dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». Moscow. (In Russ.)]

8. Wesnes KA et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):615-26. DOI: 10.1517/14740330903260790

9. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, Glanville JM, Fleetwood K, James D, Chapple CR. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int.* 2017 Nov;120(5):611-622. DOI: 10.1111/bju.13945

10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантокс [Instructions for the medical use of the drug Lantox. (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/TsPey> Ссылка активна на 23.03.2021

11. Инструкция по медицинскому применению препарата Ботокс [Instructions for the medical use of Botox (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/TscH7> Ссылка активна на 23.03.2021

12. López Ramos H, Torres Castellanos L, Ponce Esparza I, Jaramillo A, Rodríguez A, Moreno Bencardino C. Management of Overactive Bladder With OnabotulinumtoxinA: Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2017 Feb;100:53-58. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.026

13. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol.* 2009 Jun; 181(6): 2608-15. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.117

14. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2416-22. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.021

15. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, Hermieu JF, Amarengo G, Karsenty G, Saussine C, Barbot F; VESITOX study group in France. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):520-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.028.

16. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2011

Jun;65(6):698-704. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02663.x

17. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.001

18. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013 Jun;189(6):2186-93. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022

19. Cui Y, Wang L, Liu L, Zeng F, Niu J, Qi L, Chen H. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013;91(4):429-38. DOI: 10.1159/000351037

20. Lozano-Ortega G, Walker D, Rogula B, Deighton A, Johnston K, Hawkins N, Dmochowski R. The Relative Efficacy and Safety of Mirabegron and OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder who Have Previously Been Managed With an Antimuscarinic: A Network Meta-analysis. *Urology.* 2019 May;127:1-8. DOI: 10.1016/j.urology.2019.02.005

21. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. Постановления правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299. Москва, 2020. [On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Decree of the Government of the Russian Federation No. 2299 of 28.12.2020. Moscow, 2020. (In Russ.)]

22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State Register of maximum selling prices. (In Russ.)] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> Ссылка активна на 23.03.2021

23. Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Синдром гиперактивного мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 13. Москва, 2019. [Kasyan GR, Kupriyanov YuA, Khodyreva LA, Dudareva AA. Cindrom giperaktivnogo mochevogo puzyrya v klinicheskoy praktike vracha-urologa. Metodicheskie rekomendacii № 13. Moscow, 2019 (In Russ.)]

24. Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K, Loveman C, Ni Q, Glanville J. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ Open.* 2016 Feb 23;6(2):e009122. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009122

25. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(2):4-12. [Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2015;(2):4-12. (In Russ.)]

Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии

Круглова Л. С., Хотко А. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. Важным аспектом терапии пациентов с псориазом и псориатическим артритом является стоимость применяемых методов терапии, затраты системы здравоохранения, связанные с лечением таких пациентов, влияние заболевания на трудоспособность. Затраты системы здравоохранения являются важнейшей составляющей оценки применения различных методов терапии и характеризуются не только финансовой стороной, но и оценкой загруженности медицинских организаций и системы здравоохранения в целом. *Результаты исследования.* В ходе данной программы было установлено, что применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) сопряжено со снижением средней длительности одного случая госпитализации: данный показатель составил 2,07 дней, в то время как у пациентов на других видах терапии достигал в среднем 10,01 дней. У пациентов, получающих другие виды терапии, среднее количество госпитализаций в круглосуточный стационар было значительно больше и составило 0,53 по сравнению с ГИБП — показатель соответствовал 0,10. Помимо этого, пациенты на ГИБП реже обращались за амбулаторной помощью и получали меньше больничных листов, которые при этом характеризовались меньшей продолжительностью. *Выводы.* Применение ГИБП снижает нагрузку на дерматологическую и ревматологическую службу, уменьшает продолжительность госпитализаций, и существенно улучшает социально-экономическое положение пациентов благодаря более значимому сохранению их трудоспособности.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; генно-инженерная биологическая терапия; число госпитализаций; длительность госпитализаций; количество обращений за амбулаторной помощью; количество листов временной нетрудоспособности; дней временной нетрудоспособности

Для цитирования:

Круглова Л.С., Хотко А.А. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):46-54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-46-54>

Resource consumption and patient employability during systemic therapy and biological therapy

Kruglova LS, Hotko AA

Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Abstract. An important aspect of the treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis is the cost of the applied methods of therapy, the costs of the healthcare system associated with the treatment of such patients, and the effect of the disease on the ability to work. The costs of the health care system are the most important component of assessing the use of various methods of therapy and are characterized not only by the financial side, but also by the assessment of the workload of medical organizations and the health care system in general. *Research results.* During this program, it was found that the use of GIBP is associated with a decrease in the average duration of one hospitalization case: this indicator was 2.07 days, while in patients on other types of therapy it reached an average of 10.01 days. In patients receiving other types of therapy, the average number of hospitalizations in a round-the-clock hospital was significantly higher and amounted to 0.53 compared with the GAI — the indicator corresponded to 0.10. In addition, patients on the BAU were less likely to seek outpatient care and received fewer sick leaves, which were characterized by a shorter duration. *Conclusions.* The use of GIBP reduces the burden on the dermatological and rheumatological service, reduces the duration of hospitalizations, and significantly improves the socio-economic situation of patients due to a more significant preservation of their ability to work.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; biological therapy; number of hospitalizations; duration of hospitalizations; number of visits for outpatient care; number of temporary disability sheets; days of temporary disability

For citation:

Kruglova LS, Hotko AA. Resource consumption and patient employability during systemic therapy and biological therapy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):46-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-46-54>

Введение

Псориаз (Псо) — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

На данный момент считается, что в основе заболевания лежит каскад иммунных реакций, который запускается в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов (инфекция, травма, стресс и т. д.) с последующей активацией дендритных клеток, Т-клеток, синтезом цитокинов, что в конечном счёте приводит к гиперпролиферации кератиноцитов и формированию характерных псориазных бляшек. Ось интерлейкин 23/Т-хелперы 17 (ИЛ-23/Th-17) играет ключевую роль в патогенезе псориаза. ИЛ-23 относится к регуляторным цитокинам, который контролирует дифференцировку Th-17, которые в свою очередь синтезируют провоспалительный цитокин интерлейкин-17А (ИЛ-17А), индуцирующий пролиферацию кератиноцитов и рекрутмент воспалительных клеток в кожу. Выделяемые кератиноцитами цитокины в свою очередь обеспечивают положительную обратную связь, приводящую к образованию новых псориазных поражений и нарастанию интенсивности патологического процесса [2—4]. Описан ряд генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания. В частности, у больных псориазом чаще выявляют антигены HLA-Cw6 и HLA-DP7 [5].

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза меняется и взгляд на это заболевание, которое всё чаще рассматривается как системный процесс с поражением не только кожи, но и других систем организма (развитие коморбидностей) [5]. Возможная связь с коморбидной патологией может быть объяснена в ряде случаев однонаправленным патогенетическим механизмом развития (псориазный артрит (ПсА)) или временной причинно-следственной связью. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжёлое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [6]. Наиболее часто к коморбидным состояниям при псориазе относят: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, тревожные расстройства, воспалительные заболевания кишечника [7]. Псориаз и ассоциированные коморбидности оказывают значительное влияние на все аспекты жизни пациен-

тов. Длительное течение и прогрессирование заболевания может приводить к социальной изоляции и стигматизации, а также к стойкому снижению качества жизни, что особенно характерно для пациентов молодого возраста с тяжёлыми формами псориаза.

Выбор метода терапии псориаза напрямую зависит от степени тяжести, распространённые формы, а в ряде случаев и ограниченные по площади, но оказывающие выраженное отрицательное влияние на качество жизни (аногенитальная локализация, волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма, ониходистрофия), требуют назначения системной терапии [1, 6, 7].

Основными целями терапии псориаза являются:

- в краткосрочной перспективе для Псо — очищение кожи;
- в долгосрочной перспективе для Псо — обеспечение стойкой ремиссии;
- достижение ремиссии, уменьшение возможности развития костно-деструктивных изменений для ПсА;
- контроль над коморбидной патологией;
- улучшение качества жизни больных и общего прогноза заболевания [8].

Современная стратегия лечения псориаза «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target — T2T) основывается на этих целях и предполагает длительное назначение высокоэффективных и безопасных препаратов, для которых имеется качественная доказательная база. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и её максимальную пролонгацию [8, 9]. Препараты, используемые для достижения целей T2T, должны оказывать высокоспецифичное действие, демонстрировать устойчивость результата при длительном применении, что обеспечивается сочетанием следующих факторов:

- минимальная иммуногенность;
- высокая клиническая эффективность как в краткосрочной перспективе, так и на более существенных временных горизонтах;
- высокая безопасность;
- высокая приверженность пациентов терапии [9].

Индекс площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index — PASI) является инструментом, отражающим тяжесть течения заболевания и распространённость поражений кожи [10, 11]. Согласно международным рекомендациям в качестве стандарта эффективности терапии псориаза следует считать почти полное очищение кожи — снижение индекса PASI более чем на 90 % от исходного состояния (PASI 90) или полное очищение кожи (PASI 100) [12—14]. Базисные иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) обладают умеренной эффективностью и характери-

зуются ослаблением эффекта при повторных курсах, в то время как современные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) позволяют достичь данных целей терапии [15]. ГИБП, являясь моноклональными антителами, селективно блокируют определённые цитокиновые пути, задействованные в патогенезе псориаза и псориатического артрита, а в ряде случаев и коморбидной патологии [2, 15]. ГИБП характеризует высокая специфичность, обеспечивающая селективное действие на определённые звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и в минимальной степени затрагивающая механизмы функционирования иммунной системы.

Введение ГИБП подразумевает два периода:

- индукционный — как правило длится от момента назначения до 12 недель, однако в зависимости от препарата может продолжаться до 24 недель;
- поддерживающей терапии — для всех ГИБП определяется как период, начинающийся после индукционного периода [16].

Так как у 30—40 % пациентов с средне-тяжёлым и тяжёлым псориазом отмечается поражение опорно-двигательного аппарата — ПсА, при выборе метода терапии Псо следует учитывать этот факт и выбирать препарат имеющий общий терапевтический спектр [16]. В большинстве случаев (70—80 %) псориаз предшествует развитию ПсА на 10 лет, однако иногда оба заболевания могут начинаться синхронно или клинические проявления ПсА могут появляться раньше кожных симптомов [17].

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ПсА, увеличивается число случаев его тяжёлого течения, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации. Распространённость ПсА у больных псориазом варьирует в широком диапазоне — от 6 до 42 %. Такой разброс зачастую связывают с отсутствием общепринятых диагностических критериев, что влечёт за собой недостаточную диагностику данного заболевания, особенно, в практике врача-дерматовенеролога [17]. Учитывая наличие суставных жалоб у большого процента пациентов, страдающих псориазом, а также трудности диагностики ПсА, особенно на ранней стадии, можно предположить, что истинная распространённость ПсА значительно выше. По официальным данным в 2013 году заболеваемость ПсА в РФ составила 12,3 на 100 тысяч населения [18]. ПсА является клинически гетерогенным заболеванием. Среди клинических форм ПсА выделяют: периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит. Следует заметить, что типично сочетание нескольких форм ПсА у одного пациента. Терапевтический подход к лечению пациентов с ПсА так же предполагает следование концепции T2T, где значимую роль в профилактике инвалидизации играет активное применение ГИБП,

в том числе следуя концепции раннего в доклиническую фазу назначения генно-инженерных препаратов [19—21].

Клинико-экономические аспекты терапии ГИБП

Важным аспектом терапии пациентов с псориазом и псориатическим артритом является стоимость применяемых методов терапии, затраты системы здравоохранения, связанные с лечением таких пациентов, влияние заболевания на трудоспособность. Затраты системы здравоохранения являются важнейшей составляющей оценки применения различных методов терапии и характеризуются не только финансовой стороной, но и оценкой загруженности медицинских организаций и системы здравоохранения в целом. В число параметров, оценивающих такое влияние на систему здравоохранения, входят частота обращений за амбулаторной помощью, частота госпитализаций и их продолжительность. Другим важным параметром является влияние заболевания на трудоспособность человека.

Стандартные методы терапии, такие как метотрексат, обладая достаточно низкой стоимостью, могут позволить сэкономить некоторые бюджетные средства, но в то же время не решают проблему высокой загруженности системы здравоохранения в связи с частой необходимостью обращения за медицинской помощью из-за своей достаточно низкой эффективности и необходимости мониторинга безопасности.

На данный момент накоплен некоторый объём данных относительно клинико-экономических свойств ГИБП как группы препаратов. Так, в 2018 году было проведено фармакоэкономическое исследование, подтвердившее высокую целесообразность применения ГИБП у пациентов с Псо при неэффективности базовой терапии [22].

В ходе этого исследования было осуществлено сравнение нескольких типовых схем терапии, внимание при этом было уделено выбору наиболее целесообразного ГИБП для инициации терапии с учётом длительности терапии и необходимости смены препарата в случае возникновения неэффективности. Полученные результаты раскрыли релевантные на момент публикации особенности клинико-экономических свойств отдельных препаратов ГИБП [22].

В доступной литературе имеется ограниченное количество научных статей, посвящённых проблематике клинико-экономической эффективности ГИБП для терапии ПсА в Российской Федерации. Так, в исследовании *Ягудиной Р.И. и соавт.* [23] проведено сравнение 6 ГИБП в контексте лечения ПсА как препаратов первой линии. Значимость ГИБП в качестве клинико-экономического инструмента для снижения социально-экономического бремени псориатического артрита была также подтверждена в ходе исследования *Лила А.М. с соавт.* [24], посвящённого

социально-экономическому бремени ревматических заболеваний в целом и включая пациентов с ПсА. В ходе этого исследования было установлено, что обеспеченность пациентов ГИБП отстаёт от целевых значений установленных стандартами терапии, особенно в стационарном звене: потребность в ГИБП ввиду неэффективности базисной терапии имел каждый 4—7 пациент, а необходимое обеспечение ГИБП получал только каждый 18-й. Также была выявлена недостаточная эффективность первичного звена в плане диагностики и дальнейшей работы с пациентами данного профиля, и существенная, достигающая 80 %, инвалидизация пациентов в случае отсутствия адекватной терапии с применением ГИБП. Вопросы бремени инвалидизации были более подробно рассмотрены в другой работе, проведённой с участием того же авторского коллектива [25]. Исследование подтвердило важность ГИБП в медицинской практике, ассоциацию инвалидизации с поздним назначением ГИБП. Была проведена оценка влияния пенсионной реформы на расчётное бремя инвалидизации, установлен рост данного бремени, необходимость создания новой системы учёта больных с ПсА и другими ревматологическими заболеваниями, активного обеспечения ГИБП пациентов, особенно в регионах РФ, расширение охвата пациентов таргетной терапией, включая ГИБП и устранение «привязки» возможности назначения пациентам ГИБП в рамках льготного обеспечения (согласно ФЗ №178) к получению группы инвалидности [25].

Результаты Программы медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом тяжёлого и среднетяжёлого течения

Тот факт, что ГИБП позволяют, за счёт высокой эффективности и безопасности, снизить социально-экономическое бремя псориаза и псориатического артрита получил подтверждение в ходе проведения программы медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом тяжёлого и среднетяжёлого течения, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики на территории РФ [26]. В данной работе была поставлена задача оценить перечисленные выше основные параметры, влияющие на загруженность медицинских служб, а также на трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и ГИБП. Потребление ресурсов пациентами, обусловленное оказанием необходимой лечебной помощи по основному заболеванию за последний год и 3 месяца наблюдения в программе, оценивалось по следующим показателям: число госпитализаций, длительность госпитализаций, количество обращений за амбулаторной помощью,

количество листов временной нетрудоспособности и дней временной нетрудоспособности.

В ходе данной программы было установлено, что применение ГИБП сопряжено со снижением средней длительности одного случая госпитализации. Так, у пациентов, получающих ГИБП, данный показатель составил 2,07 дней, в то время как у пациентов на других видах терапии достигал в среднем 10,01 дней. У пациентов, получающих другие виды терапии, среднее количество госпитализаций в круглосуточный стационар было значительно больше и составило 0,53 по сравнению с ГИБП — показатель соответствовал 0,10. Помимо этого пациенты на ГИБП реже обращались за амбулаторной помощью и получали меньше больничных листов, которые при этом характеризовались меньшей продолжительностью. По результатам расчёта критерия Манна—Уитни среди пациентов, которые находились под наблюдением у дерматологов и получали ГИБП, а также другие виды терапии за 3 месяца действия программы, было установлено статистически значимое различие по всем средним показателям ресурсопотребления. В частности, на ГИБП-терапии средний показатель госпитализаций в дневной стационар составил 0,39, а на другой терапии — 0,07. Данное различие во многом связано с практикой введения ГИБП в условиях дневного стационара, тогда как применение стандартной терапии обычно происходит в амбулаторных условиях. Также было показано, что пациенты на терапии другими препаратами, в среднем, имели большее количество обращений за амбулаторной помощью — 1,44, нежели пациенты на ГИБП терапии — 0,15.

Это указывает на то, что применение ГИБП снижает нагрузку на дерматологическую службу, уменьшает продолжительность госпитализаций и существенно улучшает социально-экономическое положение пациентов благодаря более значимому сохранению их трудоспособности. Тем не менее, в ходе данной программы также было установлено, что необходимость регулярного обращения к врачам за получением рецепта на дорогостоящий льготный биологический препарат вынуждает пациентов чаще обращаться к врачу. Высокая клинико-экономическая целесообразность лечения подтвердилась даже для случаев, когда ГИБП было необходимо вводить в условиях круглосуточного стационара (хотя данное обстоятельство увеличивало частоту госпитализации, продолжительность таких госпитализаций была ниже и была сопряжена со снижением частоты обращений за амбулаторной помощью и более благоприятными показателями сохранения трудоспособности).

У пациентов, которых наблюдали ревматологи за 3 месяца программы, по результатам расчёта критерия Манна—Уитни также было выявлено статистически значимое различие по некоторым средним показателям ресурсопотребления: у пациентов на ГИБП терапии был выше средний показатель госпи-

тализаций в круглосуточный и дневной стационары — 0,28 и 0,39 в сравнении с этими показателями у пациентов на другой терапии — 0,16 и 0,06. Длительность одного случая госпитализации на терапии другими препаратами составила 2,89 и на ГИБП — 2,01. Количество обращений за амбулаторной помощью у пациентов, получающих другие виды терапии, оказалось больше — 1,25, чем на терапии ГИБП — 0,85. Количество листов временной нетрудоспособности незначительно, но различалось и составило на другой терапии 0,16 и на ГИБП — 0,13. Средняя длительность листов временной нетрудоспособности на другой терапии была 1,98 и только 0,77 — на препаратах ГИБП.

Необходимость введения ряда ГИБП в условиях круглосуточного стационара, с одной стороны, характеризует данный вид терапии более высоким показателями средней частоты госпитализации. С другой стороны, снижает нагрузку на ревматологическую службу за счёт меньшей продолжительности

такой терапии, уменьшения частоты обращений за амбулаторной помощью, а также изменяет характер госпитализаций в стационар ввиду снижения тяжести течения заболевания, а следовательно, и потребления ресурсов системы здравоохранения.

Особенности влияния отдельных препаратов ГИБП на показатели ресурсопотребления

Среди пациентов, наблюдающихся у дерматологов и получающих терапию устекинумабом, были выявлены статистически значимые различия по всем показателям ресурсопотребления за последний год и за 3 месяца программы. В частности, среднее количество госпитализаций, количество обращений за амбулаторной помощью, а также среднее количество и длительность листов временной нетрудоспособности («больничных листов») значительно сократились за 3 месяца программы по сравнению с данными за последний год (табл.1).

Таблица 1

Распределение пациентов по трём группам ГИБП препаратов: ресурсопотребление пациентами (пациенты у дерматологов)

Table 1

Distribution of patients into three groups of biological drugs therapy: resource consumption by patients (patients with dermatologists)

Показатель ресурсопотребления Resource consumption indicator	Число пациентов на ГИБП-терапии (n=59) Mean								
	Устекинумаб (n=51)			Секукинумаб (n=3)			Ингибиторы ФНО-α (n=5)		
	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ПсА в круглосуточный стационар, количество случаев	0,39	0,06	0,001	0,67	0,33	0,317	0,40	0,40	1,000
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ПсА в дневной стационар, количество случаев	0,47	0,14	0,015	0,33	0,00	0,317	14,40	3,20	0,141
Длительность одного случая госпитализации (среднее значение) по заболеваниям Псо/ПсА, количество дней	6,45	1,63	0,000	9,33	4,67	0,317	5,80	5,00	0,655
Среднее количество обращений за амбулаторной помощью по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	0,84	0,14	0,000	1,00	0,33	0,157	4,20	0,20	0,180
Количество «больничных листов» по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	0,27	0,02	0,002	0,00	0,00	1,000	2,40	1,00	0,655
Средняя длительность «больничных листов» по заболеваниям Псо/ПсА, количество дней	3,37	0,27	0,001	0,00	0,00	1,000	0,60	0,80	0,317

Примечание: * — Критерий знаковых рангов Уилкоксона (сравнение средних двух групп пациентов: за последний год и за 3 месяца программы в каждой группе ГИБП-терапии).

Note: * — Wilcoxon Signed Ranks Test (comparison of the average of two groups of patients: for the last year and for 3 months of the program in each group of biological drugs therapy).

У пациентов, которые наблюдались у ревматологов и получали устекинумаб, были отмечены статистически значимые различия по всем показателям ресурсопотребления за последний год и за 3 месяца программы, за исключением числа госпитализаций в дневной стационар. При этом среднее число госпитализаций в целом также уменьшилось (табл. 2).

У пациентов, которые были под наблюдением ревматологов и получали секукинумаб, наблюдаются статистически значимые различия в средних значениях госпитализаций в круглосуточный стационар и обращений за амбулаторной помощью: за 3 месяца программы количество случаев, в среднем, уменьшилось по сравнению с данными за последний год.

У пациентов, которые наблюдались у ревматологов и получали ингибиторы ФНО- α , выявлены статистически значимые различия в средних показателях ресурсопотребления: за 3 месяца программы средние значения значительно снизились по всем показателям.

В целом, у пациентов, находящихся под наблюдением как дерматологов, так и ревматологов, отмечались значительно более низкие средние значения ресурсопотребления за 3 месяца программы по сравнению со средними значениями по аналогичным показателям за последний год. При этом наиболее устойчивые результаты демонстрировал устекинумаб: среди пациентов, получающих терапию данным препаратом, наблюдалось статистически значимое снижение практически всех анализируемых показателей и в дерматологической, и ревматологической службе, тогда как статистическая значимость по ряду показателей у секукинумаба и ФНО- α наблюдалась только у ревматологических пациентов.

Одновременно с этим, у препарата секукинумаб статистически значимые различия были выявлены только по среднему количеству госпитализаций в круглосуточный стационар и по среднему количеству обращений за амбулаторной помощью (табл. 3).

Таблица 2

Распределение пациентов по трём группам ГИБП препаратов: ресурсопотребление пациентами (пациенты у ревматологов)

Table 2

Distribution of patients into three groups of biological drugs therapy: resource consumption by patients (patients in rheumatologists)

Показатель ресурсопотребления Resource consumption indicator	Число пациентов на ГИБП-терапии (n=119) Mean								
	Устекинумаб (n=24)			Секукинумаб (n=11)			Ингибиторы ФНО- α (n=84)		
	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p^*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p^*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p^*
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ПсА в круглосуточный стационар, количество случаев	0,67	0,21	0,027	2,82	0,73	0,011	1,60	0,24	0,000
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ПсА в дневной стационар, количество случаев	0,42	0,04	0,066	0,82	0,55	0,461	2,67	0,48	0,000
Длительность одного случая госпитализации (среднее значение) по заболеваниям Псо/ПсА, количество дней	5,38	1,50	0,023	7,55	4,91	0,345	4,89	1,77	0,000
Среднее количество обращений за амбулаторной помощью по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	3,92	0,88	0,000	7,27	1,45	0,005	5,89	1,33	0,000
Количество «больничных листов» по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	0,75	0,13	0,010	0,73	0,27	0,102	0,70	0,12	0,001
Средняя длительность «больничных листов» по заболеваниям Псо/ПсА, количество дней	2,63	0,50	0,017	3,45	0,45	0,102	1,88	0,89	0,011

Примечание: * — Критерий знаковых рангов Уилкоксона (сравнение средних двух групп пациентов: за последний год и за 3 месяца программы в каждой группе ГИБП-терапии).

Note: * — Wilcoxon Signed Ranks Test (comparison of the average of two groups of patients: for the last year and for 3 months of the program in each group of biological drugs therapy).

Таблица 3

Распределение пациентов по трём группам ГИБП препаратов: ресурсопотребление пациентами
(пациенты у дерматологов и ревматологов)

Table 3

Distribution of patients into three groups of biological drugs therapy: resource consumption by patients
(patients with dermatologists and rheumatologists)

Показатель ресурсопотребления Resource consumption indicator	Число пациентов на ГИБП-терапии (n=178) Mean								
	Устекинумаб (n=75)			Секукинумаб (n=14)			Ингибиторы ФНО-α (n=89)		
	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*	за последний год	за 3 месяца программы	Асимпт. знч. (двухсторонняя), p*
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ ПсА в круглосуточный стационар, количество случаев	0,48	0,11	0,000	2,36	0,64	0,007	1,53	0,25	0,000
Количество госпитализаций по заболеваниям Псо/ ПсА в дневной стационар, количество случаев	0,45	0,11	0,003	0,71	0,43	0,336	3,33	0,63	0,000
Длительность одного случая госпитализации (среднее значение) по заболеваниям Псо/ПсА, количество дней	6,11	1,59	0,000	7,93	4,86	0,237	4,94	1,96	0,000
Среднее количество обращений за амбулаторной помо- щью по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	1,83	0,37	0,000	5,93	1,21	0,002	5,80	1,27	0,000
Количество «больничных листов» по заболеваниям Псо/ПсА, количество случаев	0,43	0,05	0,000	0,57	0,21	0,102	0,80	0,17	0,001
Средняя длительность «больничных листов» по заболе- ваниям Псо/ПсА, количество дней	3,13	0,35	0,000	2,71	0,36	0,102	1,81	0,89	0,013

Примечание: * — Критерий знаковых рангов Уилкоксона (сравнение средних двух групп пациентов: за последний год и за 3 месяца программы в каждой группе ГИБП-терапии).

Note: * — Wilcoxon Signed Ranks Test (comparison of the average of two groups of patients: for the last year and for 3 months of the program in each group of biological drugs therapy).

Таким образом, ГИБП значительно снижают нагрузку на систему здравоохранения, позволяют пациентам менее часто и менее продолжительно находится в нетрудоспособном состоянии. При этом среди всех рассмотренных биологических препаратов наиболее устойчивые, достоверные результаты демонстрирует препарат устекинумаб на фоне применения которого значительно снижалось число обращений за медицинской помощью и в стационарное, и амбулаторное звено как в ревматологической, так и дерматологической службе.

Обсуждение

Информация, которая была получена в рамках Программы медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом тяжёлого и среднетяжёлого течения, которым показана терапия генно-инженерными биологи-

ческими препаратами в условиях реальной клинической практики на территории РФ подтверждает результаты ранее проведённых клинко-экономических исследований, указывающих на целесообразность использования ГИБП как с позиций фармакоэкономики, так и с позиций интересов пациента. Применение ГИБП снижает нагрузку на систему здравоохранения, причём высокая экономическая целесообразность ввиду снижения нагрузки на систему здравоохранения сохраняется даже у ГИБП при стационарном введении.

Подтверждение получили также и результаты Лила А.М. с соавт., указывающие на неоптимальность механизма обеспечения ГИБП (частые обращения исключительно для получения препарата, и т. д.), что указывает на необходимость дальнейшего увеличения доступности этих препаратов для российских пациентов, упрощения процедуры получения ГИБП.

Заключение

Данные ранее опубликованных клинико-экономических исследований в РФ, а также многочисленных клинических исследований указывают на высокую целесообразность применения ГИБП. В ходе Программы медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориазическим артритом тяжёлого и среднетяжёлого течения, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики на территории РФ была получена информация подтверждающая ранние исследования, а результаты указывают на то что применение

ГИБП сопряжено со снижением нагрузки на здравоохранение и сохранением трудоспособности, что в конечном итоге благоприятно сказывается на качестве жизни пациента и позволяет снизить связанные с данными заболеваниями потери ВВП страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

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

Участие авторов. Круглова Л.С., Хотко А.А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Круглова Лариса Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kruglovals@mail.ru

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

Хотко Алес Асланчеринович

SPIN-код: 6929-3790

к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

Kruglova Larisa S.

Corresponding author

e-mail: kruglovals@mail.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatology and Cosmetology Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Hotko Alkes A.

SPIN code: 6929-3790

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Dermatology and Cosmetology Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Литература / References

1. Клинические рекомендации. Псориаз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendacii. Psoriasis. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov», 2020. [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866> Ссылка активна на 04.12.2020.
2. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. DOI: 10.3390/ijms20061475
3. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, Prinz JC. The role of IL-23 and the IL-23/T H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1616-1626. DOI: 10.1111/jdv.14433
4. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus — the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1111-1119. DOI: 10.1111/jdv.14868
5. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 — новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(2):5-12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Inhibition of interleukin-17 — new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2017;26(2):5-12. (In Russ).]
6. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности // *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):34-38. [Dontsova EV, Olishova OYu, Kruglova LS. Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidity mechanisms. *Medical alphabet*. 2019;1(7):34-38. (In Russ).] DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-34-38
7. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):25-28. [Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early appointment of biological therapy of psoriasis. *Medical alphabet*. 2019;1(7):25-28. (In Russ).]
8. Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов // *Современная ревматология*. 2020;14(3):7-18. [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):7-18. (In Russ).] DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18
9. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;(3):191-196. [Kruglova LS, Osina AV, Chotko AA. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival. *Review. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2018;(3):191-196. (In Russ).]
10. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, Barker J, Bos J, Burmester G-R, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen S-L, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne J-P, Orzechowski H-D, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio H, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
11. Кубанов А.А., Карамова А.Э. З.Л.Ф. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(4):33-38. [Kubanov AA,

- Karamova AE, Znamenskaya LF, Chikin VV, Kondrashov VV. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) in the evaluation of the clinical manifestations of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016;(4):33-38. (In Russ.) DOI:10.25208/0042-4609-2016-92-4-33-38.
12. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30 Suppl 2:1-18. DOI: 10.1111/jdv.13542
13. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate to severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3):464-483. DOI: 10.1111/jdv.15340
14. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, Dion P-L, Hong C-H, Searles G, Poulin Y. Think beyond the Skin. *J Cutan Med Surg*. Jan-Feb 2015;19(1):22-7. DOI: 10.2310/7750.2014.13151
15. Reid C, Griffiths C. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386
16. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segalier S, Smith C, Talmé T, Volc-Platz B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1
17. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke W-H, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai A-M, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. DOI: 10.1002/art.39573
18. Мишина О.С., Коротаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л. Заболеваемость псориазом и псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):251-257. [Mishina OS, Korotaeva TV, Starodubov VI, Nasonov EL. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: Trends at the present stage and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):251-257. (In Russ.)] DOI:10.14412/1995-4484-2015-251-257
19. Лила А.М., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетические особенности инновационные методы терапии // *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685-691. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. (In Russ.)] DOI:10.14412/1995-4484-2018-685-691
20. Клинические рекомендации «Псориатический артрит», утвержденные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и профильной комиссией Экспертного совета МЗ РФ по специальности «Ревматология» протокол №12 от 21 марта 2016 г. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendatsii «Psoriaticheskij artrit», utverzhennyye Rossijskim obshchestvom dermatovenerologov i kosmetologov i profil'noj komissiej Ekspertnogo soveta MZ RF po special'nosti «Revmatologiya» protokol №12 ot 21 marta 2016 g. [Electronic resource]. (In Russ.)] Доступно по: URL: https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/Псориатический_артрит.KP562.docx. Ссылка активна на 04.12.2020.
21. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60-69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-69. (In Russ.)] DOI:10.14412/1995-4484-2018-60-69
22. Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):91-97. [Zyryanov SK, Cheberda AE, Belousov DYU. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2018;27(4):91-97. (In Russ.)]
23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Логвинюк П.А., Проценко М.В., Голоенко Н.Г., Коротаева Т.В., Жилев Е.В., Евстигнеева Л.П., Лыткина К.А. Фармакоэкономическая оценка применения секукинумаба как препарата первой линии ГИБП у пациентов с псориатическим артритом // *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;4(6):20-28. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG, Logvinuk PA, Protsenko MV, Goloenko NG, Korotaeva TV, Zhilyaev EV, Evstigneeva LP, Lytkina KA. Pharmacoeconomic evaluation of secukinumab use as a first-line biologic in patients with psoriatic arthritis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2018;4(6):20-28. (In Russ.)] DOI:10.30809/phe.4.2018.3
24. Лила А.М., Древал П.О., Шишицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации // *Современная ревматология*. 2018;12(3):112-119. [Lila AM, Dreval PO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119. (In Russ.)] DOI:10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
25. Лила А.М., Древал П.О., Инамова О.В., Шишицын В.В., Заботина А.Н. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы // *Современная Ревматология*. 2019;13(4):18-25. [Lila AM, Dreval PO, Inamova OV, Shipitsyn VV, Zabolina AN. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):18-25. (In Russ.)] DOI:10.14412/1996-7012-2019-4-18-25
26. Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики // *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):495-502. [Kruglova LS, Korotaeva TV. Medical and social care program for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis eligible for biological dmards in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):495-502. (In Russ.)] DOI:10.47360/1995-4484-2020-495-502



sPASIbo
ЗА ДОВЕРИЕ
ВМЕСТЕ ЗА ЧИСТУЮ КОЖУ

ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ23 В РОССИИ¹

14% преимущество
препарата Тремфея
в сравнении с секукинумабом
по доле пациентов
с достижением PASI 90
к неделе 48²

28% преимущество
препарата Тремфея
в сравнении с адалимумабом
по доле пациентов, достигших
PASI 90 к неделе 48³



PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза). ИЛ – Интерлейкин. иИЛ-17 – ингибитор интерлейкина 17, иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфея. ЛП – 005686. По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=06e7fa3a-e993-4bad-aa90-f28b2de029d3&t= Дата доступа 30.09.2019. ² Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Aug 8; pii: S0140-6736(19)31773-8. ³ Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):405-417.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФЕЯ

Регистрационный номер: ЛП-005686. **Торговое наименование:** Тремфея. **Международное непатентованное наименование:** гуселькумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению:** препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Исследования препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции. **Передозировка:** В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания:** Применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** Исследований не проводилось. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производитель:** Силгс АГ Хоштарассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Данный материал предназначен для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок для специалистов сферы здравоохранения, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

CP-181768
30.09.2020

Обзор исследований реальной клинической практики

Гольдина Т.А.¹, Колбин А.С.², Белоусов Д.Ю.³, Боровская В.Г.²

¹ — АО «Санофи Россия», Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

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

Аннотация. В статье даётся определение терминов «данные рутинной клинической практики» (RWD) и «доказательства, собранные в реальной клинической практике» (RWE); приводится классификация RWD, очерчиваются преимущества, недостатки и их преодоление; даётся описание целей сбора RWD.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; данные реальной клинической практики; доказательства из реальной клинической практики; рандомизированные контролируемые исследования; исследования сравнительной эффективности исследований; интервенционные исследования; неинтервенционные исследования; пострегистрационные исследования эффективности; прагматические клинические исследования; пострегистрационные исследования безопасности; рутинная медицинская практика

Для цитирования:

Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):56-63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>

Review of real-world data study

Goldina TA¹, Kolbin AS², Belousov DY³, Borovskaya VG²

¹ — Sanofi-Aventis Group JSC, Moscow, Russia

² — First Saint Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

³ — LLC «Center for Pharmacoeconomic Research», Moscow, Russia

Abstract. The article defines the terms «real-world data» (RWD) and «real-world evidence» (RWE); classification of RWD, advantages, disadvantages and their overcoming are outlined; provides a description of the purpose of collecting RWD.

Keywords: real-world data study; real-world evidence; real-world data; randomized controlled trials; comparative effectiveness research; interventional studies; non-interventional studies; post-marketing effectiveness studies; pragmatic clinical studies; post-marketing safety studies

For citations:

Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DY, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>

Введение

За последние десятилетия процессы обращения лекарственных препаратов (ЛП) развивались и усложнялись по мере внедрения новых требований к их изучению и регистрации, развития научно-технического прогресса, задействования системы фармаконадзора, включения оценки технологии здравоохранения в процессы принятия решений. Безусловно, это всё привело к увеличению общего количества современных ЛП в системе здравоохранения, появлению прорывных технологий в лечении ранее incurable заболеваний. Однако обращает на себя внимание тот факт, что на фоне увеличения среднегодового количества разрешений на проведение клинических исследований регуляторные органы всё чаще одобряют протоколы клинических исследований с меньшим количеством пациентов и боль-

шим количеством «суррогатных» исходов. Доля новых ЛП, утверждённых на основании как минимум двух ключевых клинических исследований, за 40 лет сократилась с 80,6 до 52,8 % [1], что формирует слабую доказательную базу в отношении клинической эффективности и безопасности.

Широко признаётся и тот факт, что, хотя предрегистрационные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и являются «золотым стандартом», в том смысле, что они дают убедительные доказательства эффекта ЛП, их результаты невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики.

Безусловно, у РКИ есть много преимуществ: проспективный сбор информации; заранее заданные, чётко определённые исходы; рандомизация и наличие группы контроля, а также ослепление всего исследования в целях обеспечения непредвзятых оце-

нок степени воздействия в исследуемой популяции. В то же время такая сильная внутренняя валидность может ограничивать их внешнюю валидность и возможность перенести полученные в исследовании данные на всю популяцию больных.

Один из основных принципов доказательной медицины: результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нём. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию больных (то есть на больных, которые не включались в данное РКИ) является большой ошибкой [2].

Кроме того, долгосрочные результаты лечения, сравнения различных вариантов лечения, данные о приверженности терапии, выявление редких нежелательных явлений и прочие важные показатели не в полной мере находят своё отражение в результатах РКИ.

К тому же, если говорить о ЛП с точки зрения комплексной оценки, включающей данные не только о его действенности, но и об экономической целесообразности применения, становится очевидно, что сегодня не обойтись и без сравнительного клинико-экономического анализа, и без анализа влияния на бюджет [3].

Однако данные доказательной медицины в виде РКИ далеко не всегда могут помочь в решении вопроса о превосходстве одного ЛП перед другим, особенно если речь идёт о близких по фармакологическим свойствам препаратах, относящихся к одному классу. Причина этого проста и заключается обычно в отсутствии РКИ, посвящённых прямому сравнению таких ЛП между собой. Поскольку различия между близкими по свойствам ЛП могут быть минимальными, для выявления их может потребоваться включение в РКИ огромного количества больных, причём успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован. Именно из-за отсутствия РКИ по прямому сравнению эффективности и безопасности близких по действию ЛП возникает желание компенсировать недостаток таких данных самыми различными путями [4]. Инструментами для решения данных проблем считают внедрение таких моделей научного изучения, как исследования реальной клинической практики и проведение исследований сравнительной эффективности.

Созданием надлежащих практик исследований реальной клинической практики и сравнительной эффективности заняты такие организации, как Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов (англ. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPOR); Международное общество фармакоэпидемиологических исследований (англ. International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE); Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration; FDA); Европейское агентство лекарственных средств (англ. European Medicines Agency; EMA); Европейская сеть центров фармакоэпидемио-

логии и фармаконадзора (англ. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; ENCePP); Европейская сеть оценки технологий здравоохранения (англ. European Network for Health Technology Assessment; EUnetHTA).

Пока что их позиция остаётся несогласованной. Так, FDA только в 2018 г. начало разрабатывать Рамочную программу по совокупности доказательств в реальной клинической практике (англ. Framework for FDA's Real-World Evidence Program) [5], а большинство агентств по оценке технологий здравоохранения (англ. Health Technology Assessment; HTA) используют данные реальной клинической практики и доказательства из реальной клинической практики только для оценки безопасности ЛП (частота развития нежелательных реакций), но не для оценки эффективности лечения. В то же время ISPOR рекомендует использовать эти подходы в отношении эффективности и считает их значимыми и важными. На этом фоне имеются стратегические и оперативные достижения в области цифрового здравоохранения, которые могут обеспечить потенциальный доступ к реальным данным системы здравоохранения.

Существуют разные взгляды и неоднозначное понимание термина «данные реальной клинической практики» и доказательств, построенных на них. Это связано с продолжающимся интенсивным развитием данного направления в мире. В большинстве определений данные реальной клинической практики относятся к данным, собранным в рутинной медицинской практике.

FDA даёт следующее определение: **данные реальной клинической практики** (РКП, англ. real-world data; RWD) — это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученные из различных источников вне рамок предрегистрационных рандомизированных клинических исследований.

В свою очередь, **доказательства, собранные в реальной клинической практике** (син. доказательства реального мира; англ. real-world evidence; RWE), — это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученное в результате анализа данных реальной клинической практики.

Доказательства из реальной клинической практики характеризуются фактическим использованием ЛП на практике и выводами, которые можно обобщить для целевой популяции. При формулировании указанных выше определений подчёркивается разница между терминами «данные» и «доказательства».

Смысл заключался в том, что «данные» предполагают лишь фактическую информацию, в то время как «доказательства» означают организацию информации для обоснования заключения или принятия решения. Так, доказательства формируются в соответствии с Планом исследования, Планом статисти-

ческого анализа и интерпретируются соответствующим образом, тогда как данные являются лишь одним из компонентов Плана исследования. Доказательства формируются, в то время как данные просто являются источником и сами по себе неинформативны [6].

Доказательства, собранные в реальной клинической практике, могут ответить на вопросы в области рутинного применения лекарственного препарата, взаимодействия между ЛП и заболеванием (включая долгосрочные эффекты лечения).

Признано, что исследования реальной клинической практики могут быть применены к высокоинновационным методам лечения заболеваний. Для высокоинновационных ЛП, созданных с целью коррекции распространённых заболеваний, ускоренный путь регулирования может привести к одобрению исключительно на основе несравнительных исследований, в соответствии с которыми доказательства, собранные в реальной клинической практике, могут стать источником данных, устраняющих неопределённость в отношении эффективности сравниваемых ЛП. Для редких и распространённых заболеваний такие доказательства могут предоставить важную информацию о долгосрочной безопасности и эффективности высокоинновационных ЛП.

В любом случае, безусловным является тот факт, что исследования реальной клинической практики зачастую являются единственным источником данных о ЛП, и такие исследования должны быть включены в совокупность доказательств, учитываемых при комплексной оценке лекарственных препаратов и принятии решений о возможности включения ЛП в:

- клинические рекомендации;
- стандарты медицинской помощи;
- ограничительные перечни ЛП: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), перечень высокозатратных нозологий (ВЗН), минимальный ассортимент аптек (рис. 1).

Классификация данных реальной клинической практики

Существует 4 классификации данных реальной клинической практики [7] по:

- 1) источнику данных;
- 2) типу изучаемых исходов;
- 3) дизайну исследования;
- 4) уровню доказательности, в зависимости от дизайна исследования.

Наибольшее распространение получила классификация **по источнику данных**: *первичные* и *вторичное использование существующих данные* [7]. Такое разделение используется не только в научной литературе, но и в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [8], определяющих требования к сбору и сообщению сведений о безопасности [7].

Сбор первичных данных позволяет полнее ответить на вопросы, поставленные исследователем; этот процесс можно контролировать, а также следить за качеством сбора информации, однако проспективный сбор, который хотя и считается своего рода «золотым стандартом» эпидемиологических исследований, оказывается наиболее затратным с точки зрения расходования ресурсов и бюджета организатора [7]. Клинические исследования в целом будут опираться на сбор первичных данных.

Вторичные данные — изучение ранее собранной информации (например, полученной из электронных медицинских карт). Подобные исследования требуют меньших временных и финансовых ресурсов, но тоже имеют определённые ограничения [7]. Очевиден ряд недостатков вторичной информации: она может не в полной мере соответствовать цели предполагаемого исследования, может быть собрана некачественно, часть необходимой информации может отсутствовать (*англ. missing information*), что снижает научную ценность исследования. Однако использование данных такого типа не только явля-



Рис. 1. От данных реальной клинической практики к принятию решения (адапт. из [7])

Figure 1. From real-world data to decision making (adapted from [7])

ется относительно малозатратным, но и позволяет оценить процессы в динамике (например, провести оценку тренда каких-либо событий в течение нескольких лет и даже десятилетий) [7].

Исследования реальной клинической практики могут быть классифицированы **по типу изучаемых исходов**: клинические, экономические, исходы, сообщаемые пациентами, и качество жизни, связанное со здоровьем. Преимущество данного подхода заключается в том, что он соответствует тому, как лица, принимающие решения, воспринимают данные. Недостатком является то, что он предоставляет широкие категории, каждая из которых объединяет множество типов и источников доказательств [7].

Исследования реальной клинической практики могут быть классифицированы **по методологии**:
интервенционные исследования:

- пострегистрационные исследования эффективности:
 - большие упрощённые рандомизированные исследования,
 - прагматические клинические исследования;

неинтервенционные исследования:

- пострегистрационные исследования безопасности,
- проведение исследований на базе регистров,
- изучение базы данных страховых компаний,
- анкетирование состояния здоровья,
- анализ электронных медицинских архивов,
- изучение интернет-ресурсов,
- изучение информации с медицинских мобильных устройств и приложений.

Исследования реальной клинической практики могут быть классифицированы **по уровню доказательности**, в зависимости от дизайна исследования. Уровни доказательности включают в себя традиционные иерархии доказательств. Как правило, систематический обзор и метаанализ РКИ располагаются вверху иерархии, за ними следуют РКИ, нерандомизированные интервенционные исследования, следом идут эпидемиологические исследования и так далее. Иерархии доказательств обеспечивают эффективное ранжирование, основанное на строгости методологии исследования.

Значимость перечисленной классификации исследований реальной клинической практики состоит в том, что она определяет действующую основу для сбора информации. Потенциальным недостатком является то, что она представляет собой некое упрощение, которое не охватывает важные вопросы методологии исследования в рамках каждого источника доказательств.

Преимущества, недостатки и их преодоление

Преимущества исследований реальной клинической практики:

- оценка эффективности, а не действенности;
- множественное сравнение альтернативных ЛП для принятия решений о выборе оптимальных вариантов терапии, помимо ЛП сравнения или плацебо;
- оценка нового ЛП по соотношению «риск-польза», включая долгосрочные клинические преимущества или вред (включая редкие нежелательные реакции);
- изучение клинических результатов в разнообразной исследуемой популяции, которая отражает круг и распределение пациентов, наблюдаемых в рутинной медицинской практике;
- более широкий диапазон результатов, чем традиционно получаемые в РКИ;
- данные об использовании ресурсов для определения стоимости медицинских услуг и проведения клинико-экономического анализа и/или анализа влияния на бюджет ЛП;
- получение информации о том, как ЛП дозируется и применяется в условиях рутинной медицинской практики, а также данных о приверженности лечению;
- сбор данных в ситуациях, когда проведение РКИ невозможно;
- обоснование данных, собранных в более контролируемых условиях;
- получение временных доказательств при отсутствии РКИ, по которым могут быть приняты предварительные решения;
- получение данных о клиническом эффекте или экономическом влиянии после включения ЛП в клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, ограничительные перечни ЛП или другие программы здравоохранения.

Недостатки. Безусловно, есть и существенные ограничения исследований реальной клинической практики. Для всех нерандомизированных данных наиболее серьёзной проблемой является вероятность систематической ошибки.

Например, ретроспективные или проспективные наблюдательные исследования или анализ баз данных не соответствуют методологической строгости РКИ, несмотря на наличие сложных статистических подходов для корректировки смещения выбора в данных наблюдений.

Наблюдательные исследования должны подвергаться строгой оценке, чтобы выявить источники предвзятости и противоречий, и корректироваться с учётом этих факторов, прежде чем оценивать влияние ЛП на результаты терапии.

Важно признать переменное качество всех данных (проспективных или ретроспективных, экспериментальных или наблюдательных). Степень, в которой данные представляют хорошие или плохие доказательства, зависит от:

- дизайна исследования;
- качества собранной информации, в том числе:
 - различия формата данных,
 - различия в способах деривации (формулы расчёта одного и того же показателя могут быть различными, например скорость клубочковой фильтрации),
 - пропущенных данных,
 - доли структурированных данных по сравнению со свободным текстом,
 - достоверности источника данных (доступ к их редактированию без «документального следа»);
- способа использования данных.

Решения, как правило, основаны на нескольких источниках, которые следует считать условными, поскольку они подлежат пересмотру по мере получения дополнительных доказательств.

Новые подходы к оценке доказательств зависят от их качества. Такой подход более чётко указывает на то, какие исследования представляют более убедительные доказательства в поддержку использования конкретной медицинской услуги, медицинской технологии или лекарственного препарата.

Обычно высказываемые опасения по поводу исследований реальной клинической практики включают в себя неопределённость в отношении их внутренней достоверности: неточность записей в медицинской документации, недостающие данные и непрозрачную отчётность о проведении исследования и полученных результатах.

Критики таких исследований также обеспокоены тем, что публикации по доказательствам из реальной клинической практики искажены из-за проведения многократных анализов до получения ожидаемого результата («углубления данных») и публикационного смещения.

Часть информации, необходимая для ответа на поставленный вопрос, может отсутствовать в электронных медицинских картах (ЭМК). Но даже если информация зафиксирована, то способ документирования данных в ЭМК может ограничить их доступность. Например, симптомы пациента могут быть записаны в неструктурированных записях врача без использования стандартного языка или стандартной шкалы симптомов.

Другие вопросы и неопределённости:

- Всё ещё обсуждается «право на забвение» (возможное удаление персональных данных субъекта из источника) и исключение, сделанное для научных исследований.

- После смерти субъекта возможно использование его персональных медицинских данных без согласия родственников?
- Фармацевтический производитель не заинтересован открывать доступ к собранной им информации о потреблении своих продуктов в реальной клинической практике.
- Врачи, практикующие использование ЛП вне инструкций по применению (*англ.* off-label), не заинтересованы в проведении исследований реальной клинической практики.
- В условиях рутинной медицинской практики, помимо низкой приверженности лечению, наблюдаются случаи полипрагмазии, диагностики, основанной на оценке результатов проведённого лечения, и прочие случаи, осложняющие дифференциацию эффектов конкретного ЛП. В РКИ полипрагмазия более управляемая, за счёт запрещённой протоколом терапии и тщательного наблюдения.

Преодоление недостатков. Современные РКИ становятся гибридными в отношении источников данных, то есть дизайны РКИ и исследований реальной клинической практики не противопоставляются, а дополняют друг друга. Примером может служить использование стандартной терапии в качестве ветви сравнения: данные могут собираться в рамках отдельного протокола ретроспективного наблюдательного исследования и впоследствии объединяться в анализ с данными проспективного интервенционного.

Приобретает популярность сбор данных из их непосредственного источника — от самого пациента или носимых им медицинских мобильных устройств, снимающих и передающих показания.

В отличие от исследований реальной клинической практики, гибридные исследования строже относятся к калибровке устройств, работе с референсными значениями, структурированию данных на этапе сбора (например, путём применения патентованных опросников и шкал, валидированного программного обеспечения).

Перспектива создания Единой государственной информационной системы здравоохранения значительно улучшает прогнозы в отношении использования персональных медицинских данных как в РКИ, так и в исследованиях реальной клинической практики.

Кроме того, исследователи должны делать выводы из данных реальной клинической практики с осторожностью. Например, при анализе данных реальной клинической практики появляется необходимость исправления систематической ошибки выборки, которая определяется как ошибка, обусловленная ненаблюдаемыми переменными, которые коррелируют как с выбором лечения пациентов, так и с исходами (например, с ненаблюдаемой

тяжестью заболевания). С другой стороны, ошибка выборки является лишь одним из множества факторов, включая отсутствующие переменные, погрешность измерения, неправильную функциональную форму и двустороннюю причинно-следственную связь («структурную одновременность»), которые могут вносить искажения в оценки лечения. Все эти проблемы приводят к корреляции между переменной, используемой для оценки лечения, и величиной погрешности, что является источником систематической ошибки, так называемой проблемы эндогенности.

Существуют статистические тесты на наличие эндогенности, а также методы её коррекции, хотя применение этих методов часто представляет собой серьёзную проблему: во многих случаях наша способность минимизировать ошибки такого рода ограничена отсутствием экзогенного разнообразия в имеющихся данных.

Доказательства стоят денег, поэтому возникают два существенных вопроса:

- 1) Какой объём данных реальной клинической практики следует собирать?
- 2) Кто должен оплачивать сбор данных реальной клинической практики?

Неизбежно возникают вопросы о целесообразности выделения на это ресурсы. Рядом авторов был предложен формальный подход к решению этого вопроса, инструмент «анализ ценности информации» (АЦИ, *англ.* value-of-information analysis; VOI), который предлагает, когда и какие типы данных необходимо собирать [9]. Формальное использование анализа принятия решений и АЦИ может помочь определить, следует ли вносить в процесс какие-либо изменения, стоит ли собирать дополнительные доказательства для принятия решения и какая информация имеет наибольшую ценность. АЦИ оценивает степень, в которой новые данные могут улучшить ожидаемые выгоды за счёт уменьшения вероятности ошибки, и сравнивает это улучшение со стоимостью информации. Необходимость сбора информации будет зависеть от конкретных обстоятельств принятия решения: что можно узнать из дополнительно полученных данных? что новые знания изменят? Подробно рассматривается потенциальное положительное влияние на здоровье, а также потенциальные неблагоприятные последствия слишком быстрого внедрения ЛП на рынок, когда соотношение «риск-польза» ещё не определено.

Для более эффективного применения доказательств из реальной клинической практики потребуются, чтобы информация в рамках ЭМК была более доступной и взаимосвязанной, необходимо разработать инструменты для облегчения поиска таких записей. Как описано выше, в ЭМК может не фиксироваться вся информация о пациенте, если только это

не регистрируется как особое клиническое событие медицинскими работниками (например, несерьёзные нежелательные реакции могут не сообщаться лицами, осуществляющими уход за пациентами).

Особенно затруднителен сбор данных по маршруту пациента между медицинскими учреждениями. Данные о медицинском обслуживании могут следовать за больным по всем местам оказания помощи, но могут быть ограничены, если пациент меняет страховую компанию. Прослеживаемость событий может нарушаться из-за миграции пациента, отсутствия преемственности ведения амбулаторной карты. Также часто может отсутствовать клиническая детализация, необходимая для ответа на определённые вопросы.

Другой важной проблемой является сложность интеграции различных источников данных, предоставляющих информацию об отдельном пациенте. Необходимо разработать методы для решения проблемы дублирования информации о пациенте в различных источниках данных для обеспечения возможности увязки данных об одном пациенте из разных источников данных при одновременном обеспечении защиты персональных данных.

Релевантность и воспроизводимость доказательств из реальной клинической практики зависит от дизайна исследования, контроля качества данных, пригодности полученных данных для решения конкретных вопросов регулирования.

Данные из других стран могут быть ещё одним ценным источником данных реальной клинической практики, но их пригодность для использования в процессе принятия решений может быть ограничена из-за серьёзных различий в системах здравоохранения. Использование таких данных может потребовать проведения анализа с учётом различий в медицинской практике при оказании медицинской помощи, достоверности и актуальности данных по сравнению с отечественной практикой.

Ещё одним обсуждаемым инструментом преодоления недостатков исследований реальной клинической практики является клинико-экономическое моделирование [10].

Преимуществом моделирования является не только анализ рассматриваемой проблемы с различных сторон, но и возможность прогнозирования развития события при недостаточности исходных клинических данных [3].

Модели обобщают данные о последствиях для здоровья и соответствующих затратах из различных источников, включая данные клинических исследований, наблюдательных исследований, регистров и государственной статистики здравоохранения.

В рамках этой общей структуры существует несколько различных типов возможных фармакоэкономических оценок, например таких как анализ «затраты-полезность» или «затраты-эффективность» [10].

Такие модели могут стать основным средством объединения данных РКИ и данных реальной клинической практики для поддержки принятия решений о возмещении затрат.

В то же время необходимо расширить использование исследований реальной клинической практики для оценки экономической эффективности на стадии после принятия решения, чтобы обновить прогнозы моделирования, сделанные для поддержки первоначальных решений о включении ЛП в клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи и ограничительные перечни [3].

Цели сбора данных реальной клинической практики

Цели сбора данных реальной клинической практики можно разделить на две крупные категории: клинические и организационные в области политики применения лекарственных ЛП (рис. 2).

Клинические аспекты состоят из информации об эффективности и безопасности использования ЛП.

Измерения эффективности применения ЛП могут отличаться в их процедурном подходе. Так, исследования сравнительной эффективности (*англ.* comparative effectiveness research; CER) — это исследования, в ходе которых сравнивают преимущества и недостатки различных ЛП в условиях реальной клинической практики. В первую очередь, такие исследования служат первым шагом, чтобы узнать о возможной эффективности терапии. При проведении исследований гипотез по оценке эффективности лечения (*англ.* Hypothesis Evaluating Treatment Effectiveness; HETE) оценивается наличие или отсутствие заранее определённого эффекта и/или его величина. Целью исследования HETE является проверка конкретной гипотезы в конкретной популяции. В сочетании с другими фактическими данными даёт

представление о том, имеет ли лечебный эффект, наблюдаемый в РКИ, такой же результат в реальной клинической практике или как низкая приверженность лечению (и другие факторы) влияет на эффективность лечения.

Изучение безопасности состоит прежде всего в анализе сигналов безопасности, которые могут быть преобразованы в данные реальной клинической практики в процессе активного наблюдения, который представляет собой системный подход к регистрации и анализу безопасности ЛП. Данные реальной клинической практики, полученные этими способами, могут стать источником доказательств путём интеграции наблюдательных исследований (ретроспективных или проспективных) и прагматических клинических исследований [11].

Организационные цели в области политики применения ЛП состоят из получения информации о приверженности лечению, затратах на лечение [10].

Целью изучения данных реальной клинической практики является также создание клинических рекомендаций, изменение инструкций по применению ЛП, коррекция дизайна предрегистрационных РКИ [3].

Изучение указанных выше показателей необходимо с целью создания системы лекарственного обеспечения, а также с целью максимизировать эффективное использование ЛП или оценить влияние ЛП на бюджет здравоохранения [10].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. — написание текста; Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

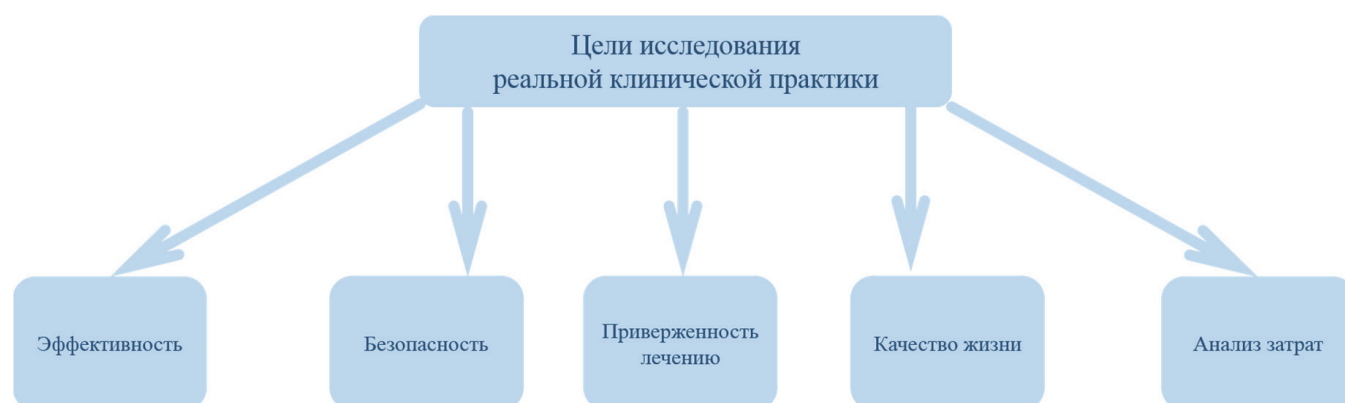


Рис. 2. Цели проведения исследований реальной клинической практики [3]

Figure 2. Objectives of real-world data study [3]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Гольдина Татьяна Александровна

e-mail: tagold@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2680-7035

руководитель направления по данным реальной клинической практики и научной коммуникации АО «Санофи Россия», Москва, Россия

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

Боровская Валентина Геннадьевна

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Goldina Tatiana A.

e-mail: tagold@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2680-7035

Data generation and scientific communication Lead AO Sanofi Russia, Moscow, Russia

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Belousov Dmitry Yu.

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

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

Borovskaya Valentina G.

First Saint Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Литература / References

1. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA*. 2020;323(2):164-176. DOI: 10.1001/jama.2019.20288
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-573. [Martsevich SYu, Kutishenko NP. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-573. (In Russ).] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573
3. Исследования реальной клинической практики / Под ред. А.С. Колбина — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5. [Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki / Ed by AS Kolbin. Moscow: Publishing OKI: Buki Vedi, 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/Qkeep>
4. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-274. [Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-274. (In Russ).] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274
5. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
6. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P et al. Using Real World Data for Coverage and Payment Decisions: the ISPOR Real World Data Task

Force Report. *Value in Health*. 2007; 10(5):326—35. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

7. Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1(31):21-29. [Goldina TA, Suvorov NI. Real-World Data Studies: from Data to Health Technology Assessment and Decision-Making in Healthcare. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;1(31):21-29. (In Russ).] Доступно по: http://www.hta-rus.ru/files/1_31_2018_1524648696.pdf

8. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 87 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» dated 03.11.2016. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026106>

9. Claxton K, Cohen JT, Neumann PJ. When is evidence sufficient? *Health Aff (Millwood)*. 2005 Jan-Feb;24(1):93-101. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.93

10. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3. Доступно по: <https://clck.ru/SRtoe> [Vkluchenie lekarstvennykh preparatov v ogranichitel'nye perechni: poshagovyy algoritm / Ed by Belousova DYU, Zyryanova SK, Kolbina AS. Moscow: Publishing OKI: Buki Vedi, 2019. (In Russ).] ISBN 978-5-4465-2555-3. Available at: <https://clck.ru/SRtoe>

11. Шевченко О.Р., Колбин А.С. Прагматические клинические исследования // *Качественная Клиническая Практика*. 2020;(3):52-60. [Shevchenko OR, Kolbin AS. Pragmatic clinical trials. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):52-60. (In Russ).] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-52-60

Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США

Борзова М. А.¹, Колбин А. С.²

¹ — Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье описываются правовые основы применения данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США, а также возможности заимствования соответствующих подходов в законодательство Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики; пострегистрационное клиническое исследование; неинтервенционное клиническое исследование

Для цитирования:

Борзова М.А., Колбин А.С. Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):64-69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69>

Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States

Borzova MA¹, Kolbin AS²

¹ — «Trubor» Law Firm, Moscow, Russia

² — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Abstract. The article describes the legal basis for the application of real-world data to support regulatory decision-making in the United States, as well as the possibility of implementing the relevant approaches in the legislation of the Eurasian Economic Union.

Keywords: real-world data; real-world evidence; post-marketing clinical trials; non-interventional clinical study

For citation:

Borzova MA, Kolbin AS. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-64-69>

Введение

Сегодня регуляторное поле США демонстрирует наиболее проработанный подход в отношении использования данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. Food and Drug Administration; FDA) разработало детализированные методические подходы к определениям понятий «данные реальной клинической практики» (англ. real-world data; RWD) и «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» (англ. real-world evidence; RWE), а также возможностям использования соответствующих данных в составе заявлений, которые подаются в FDA.

С 01.01.2021 г. Российская Федерация осуществляет регистрацию новых лекарственных препаратов в соответствии с едиными правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), поэтому целесообразно рассмотреть возможности и перспективы заимствования подходов, разработанных правовым полем США, в союзные нормативные акты.

Использование передовых правовых инструментов, существующих в странах с развитым правопорядком, может расширить возможности фармацевтических производителей на территории ЕАЭС, а также создать прочную основу для принятия уполномоченными органами стран — участниц ЕАЭС — регуляторных решений, влияющих на применимые клинически протоколы.

Базовые законы США

Требования в отношении использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики (RWE), содержатся в секции 3022 Закона США о методах лечения XXI века (англ. 21st Century Cures Act), принятого 13 декабря 2016 года [1]. Сам термин «real-world evidence» или «RWE» определен в Законе США о методах лечения XXI века как «данные в отношении применения или потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные из любых источников, отличных от рандомизированных клинических исследований». При этом закон не раскрывает и не де-

тализирует термин «данные реальной клинической практики» (RWD) как самостоятельное понятие.

Закон США о методах лечения XXI века содержит положения, прямо обязывающие FDA в течение двух лет с момента принятия данного закона в сотрудничестве с научными организациями, профессиональным медицинским сообществом, пациентскими организациями и другими заинтересованными участниками отрасли утвердить основы для реализации RWE программы (*англ.* RWE program). Сама программа предназначена для оценки применения доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для следующих целей: для поддержки заявлений на включение нового показания к применению уже зарегистрированного лекарственного препарата, согласно секции 505(c) Закона США о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике (*англ.* Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) [2]; и для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных исследований лекарственного препарата. RWE программа, согласно Закону США о методах лечения XXI века, должна включать описание:

- источников данных реальной клинической практики, на основе которых формируются доказательства, включая: данные текущего надзора за безопасностью; данные наблюдательных исследований; данные регистров пациентов; данные медицинских отчётов; данные, полученные по итогам проведения опросов пациентов;
- пробелов в деятельности по сбору данных реальной клинической практики;
- стандартов и методологии для сбора и анализа данных реальной клинической практики;
- приоритетных областей, актуальных задач и потенциальных пилотных проектов, которые могут быть реализованы под эгидой программы.

В дополнение к этому Закон США о методах лечения XXI века обязывает FDA в течение 5 лет после принятия закона разработать проект руководства с описанием: условий, при соблюдении которых заявитель / спонсор может использовать доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики; и приемлемые стандарты, и методологию для получения таких доказательств. При этом Закон США о методах лечения XXI века также указывает, что никакие его положения не запрещают FDA использовать доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей, прямо не поименованных в законе.

Основы для RWE программы США

В продолжение требований Закона США о методах лечения XXI века FDA был разработан и в декабре 2018 г. опубликован документ — «Основы для

RWE программы FDA» (*англ.* Framework for FDA's Real-World Evidence Program) [3] (далее по тексту — Основы Программы), который обозначил ключевые планы и подходы FDA к вопросу использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для поддержки принятия регуляторных решений. Так, в частности, в Основы Программы вводится термин «данные реальной клинической практики» (RWD), конкретизируется термин «real-world evidence» (RWE) и обсуждаются отличия между указанными понятиями. Так, термин «данные реальной клинической практики» определяется как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников». Термин «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» определяется как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основании анализа данных реальной клинической практики». Таким образом, в Основы Программы FDA даёт расширительное толкование положениям Закона США о методах лечения XXI века.

Основы Программы указывают, что крайне важно провести разграничение между дизайном и типом исследований, которые входят в сферу реализации RWE программы, и теми, которые не входят. Согласно рассматриваемому документу, в сферу действия программы могут быть включены только клинические исследования, которые аккумулируют доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, в том или ином виде. Имеются в виду исследования, отличные от традиционных двойных слепых рандомизированных клинических исследований, например, различные гибридные или прагматические клинические исследования. Также в сферу действия RWE программы могут быть включены наблюдательные неинтервенционные исследования (проспективные или ретроспективные).

RWE программа фокусируется на использовании доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, в составе заявлений на внесение изменений в информацию о лекарственном препарате, включая: внесение нового или изменение текущего показания к применению; включение новой группы пациентов, для которой разрешено применение препарата; добавление информации о сравнительной эффективности или безопасности препарата. При этом для целей оценки индивидуальных заявлений о внесении изменений в информацию о лекарственном препарате FDA устанавливает следующие критерии и предлагает заявителям ответить на следующие вопросы:

- Являются ли данные реальной клинической практики пригодными (*англ.* fit for use) для принятия решений уполномоченным органом?

- Способна ли методология получения доказательств на основе анализа данных реальной клинической практики продемонстрировать достаточное научное обоснование для ответа на вопросы, поставленные уполномоченным органом?
- Соответствует ли каждый конкретный случай регуляторным требованиям FDA, в частности установленным правилам и стандартам сбора данных и контроля за проведением исследования?

Несмотря на то что Закон США о методах лечения XXI века также обязывает FDA включить в программу возможность оценки применения доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, для поддержки или удовлетворения требований о проведении пострегистрационных клинических исследований лекарственного препарата, Основы Программы крайне ограниченно отражают данный вопрос и не дают каких-либо развёрнутых указаний по данной теме. Таким образом, FDA с осторожностью подходит к возможности использования соответствующих данных для принятия регуляторных решений. В частности, это выражается в том, что для легализации результатов сбора и анализа данных реальной клинической практики требуется проведение исследований в той или иной форме. Кроме того, на заявителе лежит бремя доказывания пригодности данных реальной клинической практики для обоснования заявлений, поданных в FDA.

Методические руководства для индустрии

Для того, чтобы помочь участникам рынка лучше ориентироваться в тонкостях и деталях правоприменения, FDA регулярно выпускает методические документы и руководства. Одним из таких примеров является проект руководства «Поддача документов с использованием RWD и RWE в FDA в отношении лекарственных препаратов и биологических препаратов» (*англ. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Draft Guidance*) [4] (далее по тексту — Проект Руководства).

Проект Руководства указывает, что соответствующий документ подготовлен для того, чтобы помочь спонсорам или заявителям, которые используют данные реальной клинической практики, трансформировать соответствующие данные в доказательственную базу (RWE) и использовать для подачи заявлений в уполномоченный орган в простой и стандартизированной форме. Проект Руководства применяется к заявлениям на проведение клинических исследований нового лекарственного препарата (*англ. investigational new drug applications; INDs*),

заявлений на регистрацию нового лекарственного препарата (*англ. new drug applications; NDA*) и заявлений на регистрацию биологического лекарственного препарата (*англ. biologics license application; BLA*), в которых содержатся доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей поддержки принятия регуляторных решений в отношении безопасности и/или эффективности препарата.

Согласно Проекту Руководства, термин «данные реальной клинической практики» (RWD) означает: данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанной пациенту медицинской помощи, которые собраны в рутинной практике из различных источников, к которым относятся, например: данные, полученные из электронных историй болезни; медицинских отчётов и записей; данные из реестров лекарственных средств и регистров заболеваний / регистров пациентов; данные, полученные пациентами на дому; данные, полученные из других источников, содержащих информацию о состоянии здоровья пациента, таких как мобильные устройства. При этом, согласно Проекту Руководства, «доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики» (RWE) — это клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основании анализа данных реальной клинической практики. Проект Руководства указывает, что соответствующие доказательства можно получить, например, путём сбора информации об эффективности или безопасности из RWD источника в ходе рандомизированного клинического исследования или в ходе наблюдательного исследования.

Проект Руководства указывает, что документы, содержащие доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, могут быть поданы в различных формах. Примерами соответствующих документов являются:

- заявления на проведение рандомизированных клинических исследований нового лекарственного препарата, в которых доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для фиксации клинических исходов или данных о безопасности, включая прагматические клинические исследования эффективности в условиях реальной клинической практики (*англ. pragmatic clinical trials*) и крупные, длительные исследования с упрощённой процедурой включения и сбора данных — большие упрощённые рандомизированные исследования (*англ. large simple trials*);
- новые протоколы для неконтролируемых исследований (*англ. single arm trials*), в рамках которых доказательства, полученные на ос-

нове анализа данных реальной клинической практики, используются для целей внешнего управления;

- наблюдательные исследования, которые аккумулируют доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, для целей поддержки заявления о внесении изменений в информацию о лекарственном препарате;
- клинические исследования или наблюдательные исследования, в рамках которых доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для выполнения требований по проведению пострегистрационных исследований для дальнейшей оценки безопасности или эффективности препарата и поддержки принятия регуляторных решений.

Согласно Проекту Руководства, спонсор или заявитель должен указать цели использования доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, при подаче документов в FDA:

- для подтверждения эффективности или безопасности в рамках регистрации нового лекарственного препарата (например, путём включения информации о результатах исследований эффективности или безопасности, полученной из RWD источника при проведении рандомизированного клинического исследования);
- для внесения изменений в информацию о зарегистрированном препарате, включая: внесение нового или изменение текущего показания к применению; изменение дозировки, схемы приёма или способа введения препарата; включение новой группы пациентов, для которой разрешено применение препарата; добавление информации о сравнительной эффективности; добавление новой информации о безопасности; иные изменения информации о зарегистрированном препарате;
- для использования в рамках пострегистрационного клинического исследования для поддержки принятия регуляторных решений.

Кроме того, согласно Проекту Руководства, спонсор или заявитель должен указать тип дизайна клинического исследования, которое включает в себя доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (например, рандомизированное клиническое исследование, неконтролируемое исследование или наблюдательное исследование).

Таким образом, FDA подчёркивает, что на данном этапе правовое поле в отношении использования доказательств, полученных на основе анализа данных

реальной клинической практики, продолжает формироваться. Ряд текущих документов FDA содержит пометку «проект», что указывает на возможность постоянного пересмотра и дополнения обозначенных регуляторных подходов.

Примеры использования данных реальной клинической практики в США

С 1995 по 1997 гг. — 19,4 % регуляторных одобрений FDA основывалось на изучении данных традиционных контролируемых исследований, а также подтверждающей информации, в том числе полученной на основе анализа данных реальной клинической практики. При этом с 2015 по 2017 гг. число таких одобрений возросло до 47,2 % [5]. Сегодня доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, используются для обоснования необходимости внесения изменений в информацию о лекарственном препарате, а также для формирования клинических рекомендаций и других инструментов поддержки принятия врачебных решений для использования в рутинной медицинской практике.

Кроме того, использование доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, имеет высокий потенциал для разработки новых методов лекарственной терапии, сфокусированных на лечении редких, жизнеугрожающих заболеваний с неудовлетворённой потребностью (*англ.* *unmet needs*), где часто проводятся неконтролируемые клинические исследования из-за отсутствия эффективных методов лечения и сложности проведения параллельного контролируемого исследования. В подобных случаях доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, могут играть ключевую роль в дополнении и конкретизации показаний к применению препарата, преимуществ (с точки зрения эффективности) и рисков (с точки зрения безопасности), в частности при регистрации лекарственного препарата по ускоренной процедуре.

Кроме того, в ноябре 2020 г. FDA объявило о том, что четыре проекта получили гранты для изучения процесса сбора данных реальной клинической практики для трансформации таких данных в доказательственную базу в целях поддержки принятия регуляторных решений [6].

Первый проект посвящён совершенствованию процесса сбора доказательственной базы путём создания устойчивых связей между рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и сбором, и анализом данных реальной клинической практики. Цель исследования — показать, каким образом связь РКИ со сбором и анализом данных реальной клинической практики может улучшить результаты исследований за счёт: увеличения времени

наблюдения пациентов после завершения исследований; получения дополнительных сведений об эффективности и безопасности препаратов; минимизации потери данных и обобщения результатов РКИ для реальных целевых групп пациентов. Согласно гипотезе проекта, включение сбора и анализа данных реальной клинической практики в РКИ может улучшить понимание основных причин потенциальных расхождений между РКИ и нерандомизированными исследованиями. Проектная группа рассчитывает доказать, что использование данных реальной клинической практики является недорогой и эффективной стратегией, которая должна широко применяться при проведении РКИ в будущем.

Второй проект посвящён применению новых статистических подходов для принятия решений в рамках проведения гибридных рандомизированных контролируемых исследований, сочетающих методы внутреннего контроля с данными о пациентах, собранными в реальной клинической практике. В рамках проекта планируется провести анализ и разработать рекомендации для подготовки дизайнов исследований, которые позволят надёжно комбинировать данные, полученные из различных источников (например, в процессе проведения РКИ и в процессе сбора и аккумулирования данных реальной клинической практики), а также трансформировать полученные данные в надёжную доказательственную базу для поддержки принятия регуляторных решений. Для оценки различных дизайнов исследований команда проекта планирует использовать имитационные исследования, данные завершённых клинических исследований и источники данных реальной клинической практики. По завершении проекта команда подготовит учебные материалы и сможет провести специализированные тренинги, в том числе на площадке FDA.

Третий проект нацелен на совершенствование стандартов и методологий для получения доказательственной базы на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики при реализации неонатального пилотного проекта. В рамках исследования будет осуществляться сбор данных отделений интенсивной терапии новорождённых по всему миру. Затем эти данные будут перемещены на специальную аналитическую платформу. В долгосрочной перспективе целью данного проекта является оказание производителям помощи в разработке лекарственных препаратов, предназначенных для новорождённых.

Четвёртый проект посвящён вопросам обработки доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, с помощью систем неструктурированных и структурированных данных для развития персонализированной терапии. Поскольку доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики,

всё чаще используются для формирования клинических гипотез, требуется разработка объективных методологических подходов для поддержания стандартов клинической достоверности. В данном исследовании сравниваются традиционные подходы к формированию RWE (с использованием структурированных данных медицинской документации) с более современными подходами к формированию RWE (включая глубокое фенотипирование и установление связи между данными) при изучении одной и той же популяции пациентов в реальной клинической практике. Получение различных результатов при использовании этих двух подходов позволит предположить, что достоверность результатов при формировании доказательственной базы на основе анализа данных реальной клинической практики может быть обеспечена с помощью применения передовых высокоточных методов обработки данных. Полученные результаты также могут служить основой для подготовки дизайнов исследований в будущем и определения пригодных для анализа данных.

Таким образом в США на законодательном уровне признана важность и перспективность использования данных реальной клинической практики для применения при принятии регуляторных решений. Тем не менее, FDA находится в процессе изучения потенциала данного сектора и формирования соответствующей нормативной базы, в том числе с учётом проведения отдельно взятых пилотных проектов.

Анализ возможных заимствований в законодательство ЕАЭС

Действующие положения нормативного правового поля ЕАЭС не исключают возможности использования данных реальной клинической практики для сообщения уполномоченному органу государства — члена союза новых сведений, которые могут потребовать внесения изменений в документы и данные, содержащиеся в регистрационном досье лекарственного препарата. В то же время возможно внесение уточнений в соответствующие нормы для формального закрепления возможности использования данных реальной клинической практики для принятия регуляторных решений в ЕАЭС.

Так, в частности, возможно дополнить раздел II «Определения» Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 [7], определениями терминов «данные реальной клинической практики» и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики». Термин «данные реальной клинической практики» можно определить как «данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных

источников». Термин «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» можно определить как «клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики».

Кроме того, возможно внести изменения и в терминологический аппарат Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 [8] с тем, чтобы уточнить, что «пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ, *англ.* post-authorisation safety study; PASS) — исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведённое с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки

эффективности мер по управлению рисками. ПРИБ может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна, в том числе с использованием данных реальной клинической практики»

Уточнение соответствующих базовых определений позволит в будущем углубить соответствующее регулирование и разработать на уровне ЕАЭС более детализированные акты технического характера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциальных конфликтов интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Борзова М.А. — написание текста; Колбин А.С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Борзова Мария Анатольевна

ORCID ID: 0000-0002-6448-6973

Советник, Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Россия

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

Borzova Maria A.

ORCID ID: 0000-0002-6448-6973

Counsel, «Trubor» Law Firm, Moscow, Russia

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

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

Литература / References

1. 21st Century Cures Act of 2016, Public Law 114-255, 130 Stat. 1033 (2016).
2. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938, Public Law 75-71752 Stat. 1040.
3. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
4. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Draft Guidance. May 2019. Available from: <https://www.fda.gov/media/124795/download>.
5. Christina Purpura. The surge in FDA approvals supported by RWE: A look at three recent FDA decisions. April 2020. Available from: <https://aetion.com/evidence-hub/the-surge-in-fda-approvals-supported-by-rwe-a-look-at-three-recent-fda-decisions/>.
6. FDA Announces 4 Grant Awards for Projects Exploring the Use of Real-World Data to Generate Real-World Evidence in Regulatory Decision-Making.

November 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence>.

7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» от 03.11.2016 г. [Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 78 «On the Rules of Registration and Expertise of the Medicines for Human Use» dated 03.11.2016 (In Russ).]

8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 87 «On Approval of the Rules of Good Practice of Pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union» dated 03.11.2016 (In Russ).]

Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта

Хохлов А.Л.^{1,2}, Белоусов Д.Ю.³

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

² — Совет по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации

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

Аннотация. Сегодня технологии с искусственным интеллектом (ИИ) могут предложить решения многих социальных проблем, в том числе применяться для диагностики и лечения болезней. Однако для этого необходимо обеспечить соответствующую правовую базу. В статье представлена краткая история развития ИИ, объясняется понятийный аппарат, описывается правовая основа для его развития и внедрения в российское здравоохранение, методология проведения клинических испытаний программных медицинских изделий (ПМИ) с технологией ИИ, даётся их классификация. Особое внимание уделено этическим принципам проведения клинических испытаний ПМИ. Подробно рассмотрена этическая экспертиза проектов клинических испытаний ПМИ Комитетом по этике.

Ключевые слова: биомедицинские исследования; искусственный интеллект; системы искусственного интеллекта; технологии искусственного интеллекта; клинические испытания; этическая экспертиза; медицинские изделия; нейронная сеть; глубокое машинное обучение; большие данные; экспериментальный правовой режим; программное обеспечение; медицинские изделия; программные медицинские изделия

Для цитирования:

Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):70-84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-70-84>

Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology

Khokhlov AL^{1,2}, Belousov DY³

¹ — Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

² — Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation

³ — LLC "Center for pharmacoeconomics research", Moscow, Russia

Abstract. Today, artificial intelligence (AI) technologies can offer solutions to many social problems, including those used to diagnose and treat diseases. However, for this it is necessary to provide an appropriate legal basis. The article presents a brief history of the development of AI, explains the conceptual apparatus, describes the legal basis for its development and implementation in Russian healthcare, the methodology for conducting clinical trials of AI systems, and gives their classification. Particular attention is paid to the ethical principles of clinical trials of AI systems. The ethical examination of projects of clinical trials of AI systems by the Ethics Committee is considered in detail.

Keywords: biomedical research; artificial intelligence; artificial intelligence systems; clinical trials; ethical review; medical devices; neural networks; deep learning; big data; experimental legal regime; software; medical device; software as a medical device

For citation:

Khokhlov AL, Belousov DY. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(1):70-84. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-70-84>

Введение

Искусственный интеллект (ИИ, *англ.* artificial intelligence; AI) имеет относительно долгую историю. Так, в 1833 году английский математик Чарльз Бэббидж (Charles Babbage) задумался о создании программируемой вычислительной машины (прообраз современного компьютера), которую он назвал аналитической.

В 1936 году Алан Тьюринг (Alan Turing) предложил абстрактную вычислительную машину — «ма-

шина Тьюринга» — модель компьютера общего назначения, которая позволила формализовать понятие алгоритма, и которая до сих пор используется во множестве теоретических и практических исследованиях. В своей работе «Вычислительная техника и интеллект» (*англ.* Computing Machinery and Intelligence) [1] он обратился к проблеме искусственного интеллекта и предложил эксперимент, ставший впоследствии известным как «тест Тьюринга». Его идея заключалась в том, что можно считать, что компьютер «мыслит», если человек, взаимодействующий

щий с ним, не сможет в процессе общения отличить компьютер от другого человека. В этой работе Тьюринг предположил, что вместо того, чтобы пытаться создать программу, симулирующую разум взрослого человека, намного проще было бы начать с разума ребёнка, а затем обучать его [2].

Летом 1956 года в Дартмутском колледже (англ. Dartmouth College) в США прошёл двухмесячный научный семинар — полевое исследование по вопросам искусственного интеллекта. В ходе семинара, в итоге был сформулирован один из основных принципов создания искусственного интеллекта — меняющиеся ответы на переменную среду. Нужно разработать машину, которая бы демонстрировала определённый вид обучения. Пытаясь проникнуть в суть работы мозга, учёные пришли к выводу, что на данный момент не установлено, каким образом активность нейронов способствует решению задач. Переноса эту проблему на программирование, становится понятной необходимость создания нелинейного механизма решения задач путём обучения машины создавать и манипулировать концептами, абстракциями.

Одним из важных мест исследований ИИ в 1950-х и 1960-х годах была компания Rand Corporation, которая наняла философа Хьюберта Дрейфуса (Hubert Dreyfus) в качестве консультанта в 1964 году. В следующем году он представил критический отчёт под названием «Алхимия и искусственный интеллект» (англ. Alchemy and Artificial Intelligence) [3]. Позже Дрейфус расширил отчёт до книги «Что компьютеры не могут делать» (англ. What computers can't do) [4], в которой он утверждал, что важная часть человеческого знания является неявной, следовательно, его нельзя сформулировать и реализовать в компьютерной программе. Дрейфус считал, что для создания интеллекта, схожего с человеческим (то есть способность мыслить логически, воспринимать и запоминать новое, решать новые непривычные проблемы), необходимо, чтобы устройство имело более или менее схожее с человеком тело и социальную адаптацию: «компьютеры, у которых нет тела, детства и культурных практик, вообще не могут обрести интеллект». Один из основных аргументов Дрейфуса заключался в том, что человеческое знание частично неявно и поэтому не может быть сформулировано и включено в компьютерную программу [3].

В 1976 году Джозеф Вейценбаум (Joseph Weizenbaum), в то время профессор информатики Массачусетского технологического института и создатель знаменитой программы ELIZA¹, опубликовал книгу «Компьютерная мощь и человеческий разум» (англ. Computer Power and Human Reason) [5].

Как видно из названия, он проводил различие между мощностью компьютера и человеческим разумом. Компьютерная мощь, в современной терминологии, — это способность использовать алгоритмы с огромной скоростью. Компьютерная мощь никогда не перерастёт в человеческий разум, потому что они принципиально разные, поскольку человек обладает благоразумием, то есть способностью принимать правильные решения в конкретных ситуациях, и мудростью — способностью видеть целое. Эти способности не алгоритмические, и поэтому мощь компьютера не может и не должна заменять человеческий разум [6, 7].

В 1980-х годах в исследованиях ИИ стала доминировать другая парадигма. В его основе лежала идея **нейронных сетей** (англ. neural networks) — *математическая модель, а также её программное или аппаратное воплощение, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма*. Это понятие возникло при изучении процессов, протекающих в мозге, и при попытке смоделировать эти процессы. Нейронные сети представляют собой систему соединённых и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Такие процессоры обычно довольно просты (особенно в сравнении с процессорами, используемыми в персональных компьютерах). Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. И, тем не менее, будучи соединёнными в достаточно большую сеть с управляемым взаимодействием, такие по отдельности простые процессоры вместе способны выполнять довольно сложные задачи. Нейронные сети не программируются в привычном смысле этого слова, они обучаются. Возможность обучения — одно из главных преимуществ нейронных сетей перед традиционными алгоритмами. Технически обучение заключается в нахождении коэффициентов связей между нейронами. В процессе обучения нейронная сеть способна выявлять сложные зависимости между входными данными и выходными, а также выполнять обобщение. Это значит, что в случае успешного обучения сеть сможет вернуть верный результат на основании данных, которые отсутствовали в обучающей выборке, а также неполных и/или «зашумлённых», частично искажённых данных. Нейронная сеть может обучаться, не получая явных инструкций [8].

В конце 2000-х годов появились технологические возможности анализировать огромные массивы данных и соответственно термины «**большие данные**»

¹ ELIZA — виртуальный собеседник, компьютерная программа Джозефа Вейценбаума, написанная им в 1966 году, которая пародирует диалог с психотерапевтом, реализуя технику активного слушания. Программа была названа в честь Элизы Дулитл, героини из пьесы «Пигмалион» Бернарда Шоу, которую обучали языку «язык Шекспира, Мильтона и Библии».

(англ. big data) — обозначение структурированных и неструктурированных данных огромных объёмов и значительного многообразия, эффективно обрабатываемых горизонтально масштабируемыми программными инструментами; **технологии глубокого машинного обучения** (англ. deep learning) — совокупность методов машинного обучения (с учителем, с частичным привлечением учителя, без учителя, с подкреплением), основанных на обучении представлениям, а не специализированным алгоритмам под конкретные задачи; позволяющие решать широкий спектр задач, не поддававшихся ранее эффективному решению, например, в компьютерном зрении, машинном переводе, распознавании речи, причём качество решения во многих случаях теперь сопоставимо, а в некоторых случаях превосходит эффективность человека.

Сегодня технологии ИИ могут предложить решения многих социальных проблем, в том числе применяться для диагностики и лечения болезней. Однако имеется множество препятствий на пути широкого внедрения ИИ в практическое здравоохранение. К ним относятся проблемы прозрачности и интерпретируемости ИИ-алгоритмов, определённая предвзятость их решений вследствие ограничений наборов данных, на которых производится машинное обучение, недостаточная для реальной клинической практики точность работы моделей, проблемы конфиденциальности и этичности ИИ. В этой связи остро возникают вопросы обеспечения безопасности и предоставления достоверных данных о клинической эффективности в проектах внедрения ИИ в повседневной клинической практике [9].

В целях развития ИИ в России указом Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 утверждена «Национальная стратегия развития искусственного интеллекта до 2030 года» (далее — Стратегия), в которой определено, что «использование технологий ИИ в социальной сфере способствует созданию условий для улучшения уровня жизни населения, в том числе за счёт повышения качества услуг в сфере здравоохранения (включая профилактические обследования, диагностику, основанную на анализе изображений, прогнозирование возникновения и развития заболеваний, подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов, сокращение угроз пандемий, автоматизацию и точность хирургических вмешательств)» [10].

К основным принципам развития и использования технологий ИИ в здравоохранении, соблюдение которых обязательно при реализации Стратегии, относятся [10]:

1) защита прав и свобод человека: обеспечение защиты гарантированных российским и международным законодательством прав и свобод человека, в том числе права на труд, и предоставление гражданам возможности получать знания и при-

обретать навыки для успешной адаптации к условиям цифровой экономики;

- 2) безопасность: недопустимость использования ИИ в целях умышленного причинения вреда гражданам и юридическим лицам, а также предупреждение и минимизация рисков возникновения негативных последствий использования технологий ИИ;
- 3) прозрачность: объяснимость работы ИИ и процесса достижения им результатов, недискриминационный доступ пользователей продуктов, которые созданы с использованием технологий ИИ, к информации о применяемых в этих продуктах алгоритмах работы ИИ;
- 4) технологический суверенитет: обеспечение необходимого уровня самостоятельности РФ в области ИИ, в том числе посредством преимущественного использования отечественных технологий ИИ и технологических решений, разработанных на основе ИИ;
- 5) целостность инновационного цикла: обеспечение тесного взаимодействия научных исследований и разработок в области ИИ с реальным сектором экономики;
- 6) разумная бережливость: осуществление и адаптация в приоритетном порядке существующих мер, направленных на реализацию государственной политики в научно-технической и других областях;
- 7) поддержка конкуренции: развитие рыночных отношений и недопустимость действий, направленных на ограничение конкуренции между российскими организациями, осуществляющими деятельность в области ИИ.

В «Национальной стратегии развития искусственного интеллекта до 2030 года» подчёркивается, что «для стимулирования развития и использования технологий ИИ необходимы адаптация нормативного регулирования в части, касающейся взаимодействия человека с искусственным интеллектом, и выработка соответствующих этических норм. При этом избыточное регулирование в этой сфере может существенно замедлить темп развития и внедрения технологических решений» [10]. Основными направлениями создания комплексной системы регулирования общественных отношений, возникающих в связи с развитием и внедрением технологий ИИ, являются:

- 1) обеспечение благоприятных правовых условий (в том числе посредством создания экспериментального правового режима) для доступа к данным, преимущественно обезличенным, включая данные, собираемые государственными органами и медицинскими организациями;
- 2) обеспечение особых условий (режимов) для доступа к данным, включая персональные, в целях проведения научных исследований, создания технологий ИИ и разработки технологических решений на их основе;

- 3) создание правовых условий и установление процедур упрощённого тестирования и внедрения технологических решений, разработанных на основе ИИ, а также делегирования информационным системам, функционирующим на основе ИИ, возможности принятия отдельных решений (за исключением решений, которые могут ущемлять права и законные интересы граждан), в том числе при исполнении государственными органами государственных функций (за исключением функций, направленных на обеспечение безопасности населения и государства);
- 4) устранение административных барьеров при экспорте продукции (работ, услуг) гражданского назначения, созданной на основе ИИ;
- 5) создание единых систем стандартизации и оценки соответствия технологических решений, разработанных на основе ИИ, развитие международного сотрудничества РФ по вопросам стандартизации и обеспечение возможности сертификации продукции (работ, услуг), созданной на основе ИИ;
- 6) стимулирование привлечения инвестиций посредством совершенствования механизмов совместного участия инвесторов и государства в проектах, связанных с разработкой технологий ИИ, а также предоставления целевой финансовой поддержки организациям, осуществляющим деятельность по развитию и внедрению технологий ИИ;
- 7) разработка этических правил взаимодействия человека с ИИ.

К 2024 году должны быть созданы необходимые правовые условия для достижения целей, решения задач и реализации мер, предусмотренных Стратегией, а к 2030 году в РФ уже должна функционировать гибкая система нормативно-правового регулирования в области ИИ, в том числе гарантирующая безопасность населения и направленная на стимулирование развития технологий ИИ [10].

Правовая основа

Поиск баланса между созданием условий для ускоренного внедрения программных продуктов на основе ИИ и обеспечением разумного и обоснованного контроля потенциальных рисков причинения вреда здоровью пациентов практически во всех странах рассматривается через нормативно-правовое и техническое регулирование [9].

Основу правовых подходов к регулированию программного обеспечения для здравоохранения, которую поддерживают практически все государственные регуляторы ведущих стран мира, определяет Международный форум регуляторов медицинского оборудования (англ. International Medical Device Regulators Forum; IMDRF) — ведущее мировое сообщество регуляторов медицинских изделий,

созданное в 2011 г. Основной задачей IMDRF является сближение регуляторной деятельности стран — участниц в целях обеспечения безопасности, эффективности и качества медицинских изделий, а также разумное содействие внедрению инноваций [9].

IMDRF воспринимает программное обеспечение (ПО), предназначенное для применения в лечебно-диагностических целях, как **программное медицинское изделие** (ПМИ, англ. Software as a Medical Device; SaMD) — *программное обеспечение, предназначенное изготовителем для применения в одной или нескольких медицинских целях и достигающее эти цели, не являясь частью оборудования медицинского изделия* [11].

В январе 2016 г. в России принят Федеральный закон от 31.01.2016 № 4-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники) в рамках Евразийского экономического союза» [12, 13], которым предусмотрена выработка общей скоординированной политики обращения МИ на основе правил и рекомендаций IMDRF. Все страны-члены ЕАЭС должны перейти на регулирование рынка МИ на основе этих правил к 01.01.2022 году.

Определение. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» содержит статью 38, в которой специальное программное обеспечение, созданное для применения в медицинских целях, включено в состав термина «медицинское изделие» [14].

Медицинские изделия (МИ) — *это любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, которые применяются в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также с принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению (включая специальное программное обеспечение), предназначены производителем для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, медицинской реабилитации и мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности и функциональное назначение которых не реализуется путём фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека, однако может поддерживаться лекарственными средствами* [12, 13].

Классификация. ПМИ подразделяются в зависимости от потенциального риска применения медицинского изделия — *вероятной частоты возникновения опасности или вероятного усиления степени тяжести состояния от причинённого вреда* [15].

Приказом Минздрава России от 06.06.2012 № 4н предусмотрено 4 класса риска [16]; каждое МИ мо-

жет быть отнесено только к одному классу. Степень потенциального риска применения медицинского изделия возрастает в указанном ниже порядке перечисления классов:

- класс 1 — медицинские изделия с низкой степенью риска;
- класс 2а — медицинские изделия со средней степенью риска;
- класс 2б — медицинские изделия с повышенной степенью риска;
- класс 3 — медицинские изделия с высокой степенью риска.

На основе правил классификации получают ответы на вопросы, позволяющие принять решение об отнесении МИ к соответствующему классу по этому правилу [16].

На момент написания данной статьи (март 2020 г.) в России было зарегистрировано 3 программных обеспечения с технологией искусственного интеллекта:

1. Платформа прогнозной аналитики и управления рисками в здравоохранении на основе ИИ Webiomed [17].
2. Платформа для анализа и обработки медицинских изображений с технологиями ИИ Botkin.Ai [18].
3. Сервисная платформа лучевой диагностики на основе ИИ Care Mentor Ai [19].

Платформа Botkin.AI и Care Mentor AI получили в России регистрационное удостоверение Росздравнадзора как радиологические медицинские изделия (программное обеспечение) с технологией искусственного интеллекта с повышенной степенью риска класса 2б, хотя сами ПМИ являются неинвазивными медицинскими изделиями, однако для программного обеспечения, являющегося самостоятельным продуктом и используемого с МИ, устанавливают тот же класс, что и для самого МИ [15].

Система Webiomed была зарегистрирована Росздравнадзором как МИ по 1 классу с низким потенциальным риском применения.

Оговоримся, что применительно к упомянутым выше программным медицинским изделиям, понятие «искусственный интеллект» весьма условно, речь идёт о нейронных сетях, то есть об самообучающихся системах.

Экспериментальный правовой режим. 24 апреля 2020 г. был подписан и опубликован Федеральный закон № 123-ФЗ «О проведении эксперимента по установлению специального регулирования в целях создания необходимых условий для разработки и внедрения технологий искусственного интеллекта в субъекте Российской Федерации — городе федерального значения Москве и внесении изменений в статьи 6 и 10 Федерального закона “О персональных данных”», согласно которому с 1 июля 2020 г. в Москве начал действовать специальный правовой

режим для более эффективного использования искусственного интеллекта [20]. Экспериментальное регулирование вводится на 5 лет не только для разработки и внедрения технологий ИИ, но и последующего «возможного использования результатов» применения ИИ. Согласно подп. 2 п. 1 ст. 2 Закона под **искусственным интеллектом** понимается комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека и получать при выполнении конкретных задач результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами интеллектуальной деятельности человека. Такой комплекс технологических решений включает в себя информационно-коммуникационную инфраструктуру, программное обеспечение, а также процессы и сервисы по обработке данных и поиску решений.

28 января 2021 года вступил в силу разработанный Минэкономразвития Федеральный закон № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций» [21]. Впервые у государства, научного и бизнес-сообщества появился системный механизм тестирования в реальных правоотношениях технологий, которые в силу разных причин (прежде всего — инертность законодательства) использовать сегодня нельзя (искусственный интеллект, блокчейн, большие данные, нейротехнологии, квантовые технологии, виртуальная реальность). В рамках экспериментальных правовых режимов в сфере цифровых инноваций Правительство может дать ограниченному числу компаний на определённой территории и на определённое время соблюдать действующее законодательство с рядом особенностей. Эти особенности как раз и позволят применять соответствующие технологии.

Закон «О персональных данных». В интересах экспериментального правового режима скорректирован Федеральный закон №152-ФЗ «О персональных данных» [22]:

- часть 1 ст. 6 дополнена п. 9.1, согласно которому обработка персональных данных, полученных в результате обезличивания персональных данных, осуществляется в целях повышения эффективности государственного или муниципального управления, а также в иных целях, предусмотренных Федеральным законом № 123-ФЗ, в порядке и на условиях, которые предусмотрены указанным нормативным актом;
- в ст. 10 появилось указание на то, что обработка персональных данных, касающихся состояния здоровья, полученных в результате обезличивания персональных данных, допускается в целях повышения эффективности государственного или муниципального управления, а также в иных целях, предусмотренных Законом № 123-ФЗ.

Государственная регистрация медицинских изделий и контроль за их обращением на территории Российской Федерации осуществляются Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Общие правила государственной регистрации медицинских изделий описаны в постановлении Правительства РФ от 27.12.2012 г. № 1416 [23], в том числе с применением технологий ИИ.

Действующее российское законодательство устанавливает, что государственная регистрация медицинских изделий осуществляется на основании технических и клинических испытаний с учётом потенциального риска применения и в соответствии с номенклатурной классификацией МИ, которые определены приказом Минздрава России от 06.06.2012 № 4н [16]. При отнесении программного обеспечения к классам в зависимости от потенциального риска применения учитываются виды информации и условия применения ПО.

Вначале производителю ПО, которое планируется для применения в медицинских организациях, необходимо определить — является ли его продукт ПМИ. Для этого разработаны 4 базовых критерия, представленные в информационном письме Росздравнадзора от 13.02.2020 г. № 02И-297/20 [24]:

- 1) ПО представляет собой программу для ЭВМ или её модули вне зависимости от используемой аппаратной платформы, а также способов размещения программного обеспечения и предоставления доступа к нему;
- 2) ПО не является составной частью другого медицинского изделия;
- 3) ПО предназначено производителем для оказания медицинской помощи;
- 4) результат действия программного обеспечения заключается в интерпретации в автоматическом режиме, в том числе с использованием технологий ИИ, или по заданным медицинским работником параметрам, влияющим на принятие клинических решений, набора данных, полученных от медицинских изделий, допущенных к обращению в установленном порядке или введенных медицинскими работниками в целях оказания медицинской помощи.

Для того, чтобы ПО было признано ПМИ, оно должно соответствовать всем предусмотренным критериям. Если ПО не соответствует хотя бы одному из них — оно не является ПМИ, а значит не подлежит государственной регистрации и может быть выпущено на рынок без неё [9].

При использовании критериев отнесения ПО к ПМИ целесообразно учитывать несколько важных нюансов. Во-первых, ПМИ может быть любое программное обеспечение вне зависимости от того, на каком аппаратном обеспечении оно работает и как пользователь получает к нему доступ и использует. Например, ПО, работающее по модели SaaS («облачные системы»),

Web-сервисы, встраиваемые программные компоненты (модули), может быть ПМИ точно также, как и обычное настольное ПО. Если какое-то ПО разработано для другого (чаще всего аппаратного) медицинского изделия, то такое ПО является составной частью этого изделия и поэтому освобождается от отдельной регистрации: такое ПО не является самостоятельным ПМИ [9].

Очень важно учитывать цели применения: только если ПО специально предназначено производителем для применения именно при оказании медицинской помощи, оно признаётся ПМИ. Если производитель выпускает ПО для применения в медицинских организациях, но не при оказании медицинской помощи, это ПО не является ПМИ [9].

Наконец, самым главным критерием является степень обработки медицинской информации. Логика этого критерия состоит в следующем: если ПО осуществляет изменение информации или создаёт новую информацию путём интерпретации медицинских данных, и затем результаты такого ПО используются медицинскими работниками при оказании медицинской помощи и влияют на принятие ими решений, то ошибки или некачественная работа такого ПО может потенциально причинить вред больному, поэтому такое ПО следует воспринимать как ПМИ. Если же такой обработки медицинской информации нет, например, если ПО просто передаёт или хранит «как есть» медицинские данные, то и риска причинить вред у такого ПО нет, а значит оно не относится к ПМИ [9]. Например, системы ведения электронных медицинских карт (ЭМК), медицинские информационные системы (МИС) и программные средства для просмотра медицинских изображений, представленных в формате DICOM (DICOM-viewer) не являются ПМИ, если они не интерпретируют внесённую в них информацию и не формируют на основе этой интерпретации подсказки для врачей [9].

Если ПО создаёт новую медицинскую информацию или выполняет машинную интерпретацию полученных данных, тем более если такая информация выводится для принятия клинических решений (неважно — врача, медсестры), то такое ПО однозначно относится к ПМИ. Примерами ПМИ являются практически все системы поддержки принятия решений (англ. Decision Support System; DSS), так называемые системы поддержки принятия врачебных решений, в том числе созданные с применением ИИ, системы анализа и интерпретации медицинских данных, включая медицинские изображения (большинство современных PACS/РИС-систем), развитые лабораторные информационные системы (ЛИС), системы назначения и контроля лекарственной терапии [9].

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — это программный алгоритм, помогающий медицинским сотрудникам на основе взаимосвязи данных о пациенте и медицинской информации, определить диагноз пациента [25].

Если программное обеспечение использует технологии ИИ, но предназначено для самостоятельного использования гражданами (различные мобильные приложения для поддержания здорового образа жизни, питания, занятий физкультурой) или для применения в сфере управления здравоохранением, например, для поддержки принятия управленческих решений, прогнозной аналитики, то такое ПО скорее всего не будет являться ПМИ [9], например:

- ПО, предназначенное для автоматизации административно-хозяйственной деятельности медицинской организации;
- ПО, включая мобильные приложения, предназначенное производителем для целей содействия здоровому образу жизни и для формирования у людей ответственного отношения к сохранению и укреплению здоровья, поддержанию активного долголетия, которое измеряет/рассчитывает количество шагов, скорость ходьбы/бега, пульс, количество потраченных и/или потреблённых калорий/жидкости, вес, индекс массы тела и т. п.;
- медицинские информационные системы медицинской организации, лабораторные информационные системы, ПО для ведения электронных медицинских карт, системы архивирования и передачи изображений, если такое программное обеспечение не содержит функций интерпретации данных;
- ПО, включая его обновление, применяемое для управления медицинским изделием и контроля за его работоспособностью;
- ПО, которое использует данные, полученные от одного или нескольких медицинских изделий, но не предназначено для оказания медицинской помощи. Например, ПО, которое шифрует и(или) объединяет данные (в том числе и данные пациентов), полученные от одного или нескольких медицинских изделий, для их дальнейшей передачи;
- ПО для обмена текстовыми и(или) голосовыми сообщениями, электронными документами, фотографическими изображениями, видео-, аудио- записями/потоками и иными данными между медицинским работником и пациентом, их регистрации, хранения и предоставления к ним доступа при оказании медицинской помощи, в том числе с применением телемедицинских технологий, или для записи на приём;
- ПО для учёта, планирования и контроля за выполнением мероприятий регламентного технического обслуживания и планового ремонта медицинских изделий;
- ПО для неограниченного круга пользователей в образовательных, научно-популярных, справочно-информационных целях, в том числе для выбора медицинского специалиста.

Основная сложность применения критериев отнесения ПО к МИ состоит в ответе на вопрос: «Какую обработку данных можно считать интерпретацией, имеющей реальный риск причинения вреда здоровью пациента?» Такой интерпретацией предложено считать обработку клинических данных о пациенте, в результате которой продуцируется (формируется) отсутствующая в исходных данных, содержательно новая, клинически значимая информация, необходимая и используемая при принятии клинического решения и/или выполнении медицинского вмешательства [26].

Большинство ПМИ, за исключением отдельных случаев, не оказывают непосредственного воздействия на пациентов и медицинский персонал, вместо этого выполняют только интерпретацию при обработке данных и предоставляют вывод результата работы пользователю, в том числе с целью поддержки принятия решений [25]. Однако медицина — консервативная отрасль, поэтому к каждой новой методике, лекарственному препарату или медицинскому инструменту относятся с настороженностью и подозрением, задавая вопрос: «А не несёт ли это новшество неизвестные риски, скрытые дефекты или прямой вред здоровью?» В этом смысле разработчики ПМИ должны чётко отдавать себе отчёт в том, что они создают продукты, результаты работы которых будут использованы в диагностике и лечении реальных и чаще всего больных людей. И это не просто анализ какого-то набора цифр. Врачами они могут восприниматься как знания и даже руководства к действию. Поэтому разработчики должны доказать, что их решение улучшает существующую практику ведения пациентов, и что это безопасно [9].

Таким образом, если производитель на основании установленных критериев отнесения ПО к МИ определил, что его продукт является ПМИ, то до вывода такого продукта на рынок необходимо пройти его государственную регистрацию. Началом подготовительной работы является определение класса потенциального риска применения ПМИ. Это необходимо уточнить в самом начале работы, так как от класса риска зависят особенности выполнения следующих этапов, включая разработку документов и проведение испытаний [9].

Порядок проведения испытаний. После подготовки необходимого пакета документов производителю программного обеспечения необходимо пройти:

- 1) технические испытания — *испытания с целью определения соответствия характеристик (свойств) медицинского изделия требованиям нормативной документации, технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) и принятия последующего решения о возможности проведения клинических испытаний;*
- 2) клиническое испытание — *разработанное и запланированное систематическое исследование, предпринятое в том числе с участием человека*

в качестве субъекта для оценки безопасности и эффективности медицинского изделия. Провести клинические испытания можно только после успешного проведения технических испытаний.

Для ПМИ не требуется проведение токсикологических исследований, а также испытаний для утверждения типа средств измерений, хотя такие мероприятия предусмотрены законодательством для аппаратных медицинских изделий [9].

Также, согласно Постановления Правительства РФ от 27.12.2012 г. № 1416 (с изменениями на 24 ноября 2020 года) программное обеспечение, являющееся медицинским изделием (ПМИ), в том числе программное обеспечение с применением технологий искусственного интеллекта, не требует получения предварительного разрешения Росздравнадзора на проведение клинических испытаний, и не требует заключения об этической обоснованности проведения клинических испытаний [9].

Порядок проведения технических и клинических испытаний ПМИ определен приказом Минздрава России от 09.01.2014 № 2н [27].

Клинические испытания ПМИ проводятся в форме сбора, анализа и оценки клинических данных, полученных при проверке испытуемого образца ПМИ в условиях клинической практики и/или на основании обработки ПМИ готовых размеченных наборов данных. Порядок и другие детали клинических испытаний описываются в документе «Программа клинических испытаний». Он разрабатывается производителем ПМИ совместно с той медицинской организацией, в которой планируется проведение клинических испытаний, с учётом заявленных производителем положений технических условий и эксплуатационной документации. Сложность, продолжительность и другие параметры клинических испытаний зависят от сложности самого ПМИ [9].

Основная задача специалистов, которые проводят клинические испытания, состоит в том, чтобы убедиться и собрать достаточные, информативные и заслуживающие доверия доказательства безопасности и эффективности ПМИ. Нередко для доказательства эффективности испытуемый продукт сравнивают с его аналогами. Если в ходе клинических испытаний необходимых доказательств собрать не удаётся, или если будут выявлены несоответствия ПМИ заявленным показаниям к применению и другим разделам документации производителя, либо установлены факты, что ПМИ может приводить к реальной угрозе жизни и здоровью пациентов, то по такому ПО выносится решение об отрицательном результате испытаний. В остальных случаях выносится положительное решение [9].

Итогом успешного проведения клинических испытаний является «Протокол оценки результатов клинических испытаний медицинского изделия»,

оформленный в виде специальных актов по образцам, предусмотренным приказом Минздрава России от 09.01.2014 № 2н [27]. В нём описываются полученные клинические доказательства эффективности и безопасности ПМИ. Данный документ впоследствии станет главным основанием, на базе которого эксперты на этапе государственной регистрации будут принимать решение о допуске продукта на рынок [9].

Проект Национального стандарта

В сентябре 2020 года на сайте Росстандарта был опубликован проект первой редакции национального стандарта ГОСТ Р «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания» [28], который должен будет регулировать методологическую основу процесса клинических испытаний, порядок их проведения, показателей точности, аудита и контроля качества медицинских систем искусственного интеллекта.

Определения. В ГОСТ дано определение **искусственному интеллекту** — это комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение, поиск решений без заранее заданного алгоритма экспертом (врачом-пользователем), включающего элементы интуиции, и получать при выполнении обработки данных результаты, сопоставимые как минимум с результатами интеллектуальной деятельности человека. Комплекс технологических решений включает методы машинного обучения, процессы и сервисы по обработке данных и поиску решений с использованием информационно-коммуникационной инфраструктуры [28].

В ГОСТ термин аналогичный «программному медицинскому изделию» (ПМИ) звучит как **медицинская система искусственного интеллекта (СИИ)** — техническая система, в которой используются технологии искусственного интеллекта. СИИ может использоваться в клинической медицине как отдельно, так и в составе другого медицинского изделия [28].

Разрабатываемые стандарты. В настоящее время также ведутся работы по разработке и других, следующих основополагающих стандартов:

- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 2. Программа и методика технических испытаний»;
- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 3. Применение менеджмента качества к дообучаемым программам. Протокол изменения алгоритма»;
- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 4. Оценка и контроль эксплуатационных параметров»;
- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 5. Требования к структуре и порядку применения набора данных для обучения и тестирования алгоритмов»;

- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 6. Общие требования к эксплуатации»;
- «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 7. Процессы жизненного цикла».

Эти национальные стандарты будут регулировать ключевые аспекты применения ИИ в здравоохранении и его роли в принятии врачебных решений.

Проведение клинических испытаний. СИИ, используемая в клинической медицине как отдельно, так и в составе другого МИ, может оказывать значительное воздействие на общество и здоровье пациента. В целях получения доказательств соответствия СИИ требованиям эффективности и безопасности МИ проводится его клиническая оценка, которая наряду с фактическими данными даёт возможность продемонстрировать, что СИИ способна выдавать клинически значимый результат при её эксплуатации надлежащим образом, а также не несёт риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании её по назначению и в условиях, заявленных изготовителем [28].

Для каждого МИ клиническая оценка осуществляется в течение его жизненного цикла² в ходе проведения клинических испытаний. Общие принципы клинической оценки должны быть одинаковы для всех МИ, в том числе СИИ, с целью соблюдения основополагающих принципов технологической открытости и независимости [28].

Для этого проверяют эффективность и безопасность СИИ в клинических испытаниях, которые необходимо выполнять с соблюдением ГОСТ Р ИСО 14155 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» [29]. Поэтому, все заявления изготовителя в отношении уровней эффективности и безопасности изделия (в том числе указанные в маркировке и сопроводительной документации) должны быть подтверждены соответствующими доказательствами в ходе проведения клинического испытания [28].

Для СИИ можно проводить клинические испытания с применением ретроспективного дизайна без привлечения человека как субъекта испытаний, а в сравнении с аналогами. В таком случае Комитет по этике должен быть проинформирован о проведении клинического испытания без привлечения человека как субъекта испытания, а в форме анализа и оценки данных СИИ [28]. Поскольку СИИ (например, СППВР) используют алгоритмы, построенные на нейронных сетях, то должны быть независимые наборы данных из разных регионов, разных медицинских организаций, чтобы попы-

таться найти все ошибки, которые могут влиять на алгоритм, например, с точки зрения особенности пациента, особенностей ведения данных и реальной клинической практики.

Клинические испытания СИИ с привлечением человека как субъекта испытаний должны проводиться в соответствии с этическими принципами, касающимися прав, безопасности и благополучия людей, которые должны преобладать над интересами науки и общества [28], согласно ГОСТ Р ИСО 14155 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» [29].

Клинические испытания с участием человека должны проводиться в соответствии с этическими принципами, основанными на Хельсинкской декларации. Эти принципы защищают права и обеспечивают безопасность и благополучие людей, что является наиболее важным аспектом и должно превалировать над интересами науки и общества. Эти принципы следует понимать, соблюдать и применять на каждом этапе клинических испытаний [28].

Все стороны, вовлечённые в проведение клинических испытаний СИИ, должны разделять ответственность за соблюдение этических принципов в соответствии с ролью каждой стороны в клинических испытаниях [28].

До начала клинических испытаний СИИ с привлечением человека как субъекта необходимо получить документально подтверждённое одобрение или положительное заключение Комитета по этике с указанием документов и поправок, на основании которых принято данное решение [28].

Если требования Комитетов по этике являются менее жёсткими, чем требования Национального стандарта «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания» [28], заявитель должен применять требования данного стандарта в максимально допустимой степени независимо от любых менее жёстких требований и должен регистрировать эти меры (ГОСТ Р ИСО 14155 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» [29] и действующими нормативно-правовыми актами).

Рассмотрение Комитетом по этике. Следуя основополагающим этическим нормам, Комитеты по этике, имеющие соответствующие СОП по экспертизе проектов клинических испытаний СИИ, а также некоторый опыт такой работы, могут руководствоваться следующими установками.

Документы, предоставляемые в Комитет по этике. Заявитель должен представить в Комитет по этике все документы, необходимые для полной и тщательной экспертизы планируемого испытания [28].

² **Жизненный цикл** (англ. life cycle) – развитие системы, продукции, услуги, проекта или другой создаваемой изготовителем сущности от замысла до списания [30].

Эти документы должны включать в себя:

- 1) заявление на рассмотрение;
 - 2) предыдущие решения, принятые другими Комитетами по этике;
 - 3) список медицинских организаций, в которых планируется проведение испытаний;
 - 4) Программу планируемых испытаний;
 - 5) индивидуальные регистрационные карты, дневники и вопросники, которые предстоит заполнить исследователям;
 - 6) описание данных по безопасности МИ, испытания которого запланированы, а также его технические характеристики, данные проведенных технических испытаний с описанием существующего на данный момент клинического опыта применения МИ;
 - 7) Брошюру исследователя;
 - 8) текущую редакцию резюме исследователя и (или) другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
 - 9) План статистического анализа данных (может быть запрошен Комитетом по этике);
 - 10) План управления рисками (может быть запрошен Комитетом по этике);
 - 11) материалы (включая рекламные), используемые для привлечения потенциальных субъектов испытаний;
 - 12) процедуры, обеспечивающие конфиденциальность;
 - 13) форму информированного согласия с описанием процесса его получения и документирования, а также другие формы, содержащие информацию для потенциальных субъектов испытаний;
 - 14) описание всех компенсаций и условия их получения за участие в испытаниях для участников испытаний, включая покрытие расходов и медицинскую помощь;
 - 15) описание условий страхования участников испытаний;
 - 16) положение о согласии следовать этическим принципам, изложенным в соответствующих руководствах.
- Решения Комитета по этике.** Комитет по этике должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемых клинических испытаний медицинских СИИ в соответствующие сроки и дать заключение в письменном виде, в котором должны быть идентифицированы испытания с указанием рассмотренных документов и даты принятия решения [28]:
- 1) об одобрении (выдаче заключения) на проведение испытаний;
 - 2) внесении изменений в представленную документацию для получения одобрения (выдачи заключения) на проведение испытаний;
 - 3) отказе в одобрении (выдаче заключения) на проведение испытаний;
 - 4) отмене (приостановлении) сделанного ранее одобрения (выданного заключения) на проведение испытаний.
- Последующий обмен информацией с Комитетом по этике.** Следующая информация должна быть предоставлена в Комитет по этике и регулирующий орган, если это требуется национальными регулирующими требованиями, Программой клинических испытаний СИИ или Комитетом по этике, в зависимости от того, кто из них выдвигает более строгие требования [28]:
- 1) серьезное неблагоприятное событие;
 - 2) запросы на одобрение отклонений, отчеты об отклонениях, если отклонения затрагивают права, безопасность или благополучие человека, или научную целостность клинического испытания;
 - 3) отчеты о ходе работ, включая сводку по безопасности и отклонениям;
 - 4) поправки к любым документам, уже одобренным Комитетом по этике.
- В чрезвычайных ситуациях для защиты прав, безопасности и благополучия субъектов-людей может быть отклонение от Программы клинических испытаний СИИ. Такое отклонение должно быть задокументировано и представлено в Комитет по этике так быстро, насколько это возможно [28], согласно ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» [29].
- Сроки предоставления информации Комитету по этике.** В случае наступления серьезного неблагоприятного явления Комитет по этике должен быть оповещен в максимально короткие сроки [28].
- К серьезному неблагоприятному событию (СНС, англ. serious adverse event; SAE)** относится *неблагоприятное событие, которое приводит к летальному исходу; приводит к серьезному нарушению здоровья субъекта, которое, в свою очередь может привести к заболеванию или травме, угрожающей жизни; увечью; госпитализации или её продлению; медицинскому или хирургическому вмешательству для предотвращения заболевания, угрожающего жизни, или увечья; приводит к травме плода, гибели плода или аномалиям, или порокам его развития* [29].
- Заявитель должен незамедлительно уведомить всех занятых в испытании участников (медицинских организаций), а также Комитет по этике и регулирующие органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить одобрение (заключение) Комитета по этике на продолжение испытаний [28].
- Вместе с информацией о возникшем событии в Комитет по этике должны быть предоставлены [28]:
1. Направительное письмо.
 2. Описание произошедшего события.

3. План управления рисками (ПУР).
4. Пересмотренная Брошюра исследователя (если необходимо, но не реже 1 раза в год).

Дискуссионные аспекты

Применение ПМИ изменяет отношения между пациентом и врачом, но остаются вопросы, а именно связанные с получением информированного согласия на использование ПМИ, безопасностью, надёжностью и достоверностью наборов данных, прозрачностью алгоритмов, алгоритмической справедливостью и непредвзятостью, собственностью на данные, конфиденциальностью данных. Рассмотрим их более подробно.

Вопросы, связанные с получением информированного согласия на использование ПМИ:

- При каких обстоятельствах врач должен уведомить пациента о том, что ПМИ вообще используется для диагностики, постановки диагноза и выбора метода лечения?
- При каких обстоятельствах принципы информированного согласия должны применяться в сфере ПМИ?

Безопасность — одна из самых серьёзных проблем для искусственного интеллекта в здравоохранении. Представленный ниже пример с IBM Watson for Oncology из реальной жизни показал эту область в негативном свете, и поставил вопрос:

- В какой степени врачи несут ответственность за обучение ПМИ, включая форму машинного обучения, тип вводимых данных и возможность предвзятости или других недостатков в данных, которые могут быть использованы?

IBM Watson for Oncology использует алгоритмы искусственного интеллекта для оценки информации из медицинских записей пациентов и помощи врачам в изучении вариантов лечения онкологических заболеваний. Однако недавно IBM Watson for Oncology подвергся критике из-за того, что дал «небезопасные и неправильные» рекомендации по лечению рака. Проблема, похоже, заключалась в обучении Watson for Oncology: вместо использования реальных данных о пациентах программа была обучена только несколькими «синтетическим» случаям рака, которые были разработаны врачами онкологического центра Memorial Sloan Kettering (MSK). Однако MSK заявила, что ошибки возникали только в ходе тестирования системы, и, следовательно, реальным пациентам не было дано неправильных рекомендаций по лечению [31-33].

Чтобы реализовать потенциал ИИ разработчики должны убедиться в нескольких ключевых вещах:

- 1) надёжность и достоверность наборов данных: используемые наборы данных должны быть на-

дёжными и действительными, поскольку чем качественнее обучающие размеченные данные, тем лучше будет работать ИИ;

- 2) совместное использование данных: необходимость в огромных объёмах данных для анализа требует широкого обмена данными;
- 3) обеспечение прозрачности алгоритмов: в интересах безопасности и доверия клиницистов и пациентов необходимо обеспечить некоторую степень прозрачности алгоритмов, хотя в реальном мире возникают проблемы, связанные с защитой инвестиций и интеллектуальной собственности, а также с кибербезопасностью.

Особую озабоченность вызывают рекомендации по использованию большего количества систем ИИ типа «чёрного ящика», однако, возможно, нет необходимости открывать «чёрный ящик»: может оказаться, что по крайней мере в некоторых случаях положительные результаты рандомизированных клинических исследований или других форм тестирования будут служить достаточной демонстрацией безопасности и эффективности ИИ, или возможным решением может быть сторонний или государственный аудит таких систем.

ИИ способен улучшить здравоохранение не только в странах с высоким уровнем дохода, но и демократизировать экспертные знания, «глобализировать» здравоохранение и распространять его даже в отдалённые районы. Однако любая система машинного обучения или алгоритм, обученный человеком, будут настолько надёжными, эффективными и справедливыми, насколько и данные, на которых они обучаются. ИИ также несёт в себе риск предвзятости и, следовательно, дискриминации. Поэтому жизненно важно, чтобы производители ПМИ знали об этом риске и сводили к минимуму потенциальные предубеждения на каждом этапе процесса разработки продукта.

В частности, они должны учитывать риск предвзятости при принятии решения:

- 1) Какие технологии и/или процедуры машинного обучения они хотят использовать для обучения алгоритмов?
- 2) Какие наборы данных (в том числе с учётом их качества и разнообразия) они хотят использовать для программирования?

Алгоритмы могут проявлять предвзятость, которая может привести к несправедливости в отношении этнического происхождения, цвета кожи или пола, возраста или наличия инвалидности. Объяснения таких предубеждений различны и могут быть многогранными. Они могут, например, возникать из самих наборов данных (которые не являются репрезентативными), из того, как специалисты по обработке данных и системы машинного обучения выбирают и анализируют

данные, из контекста, в котором используется ПМИ и так далее. Где используется информация, связанная с фенотипом, а иногда и с генотипом, предвзятый ПМИ может, например, привести к постановке неверного диагноза и сделать лечение неэффективным для некоторых субпопуляций и, таким образом, поставить под угрозу их здоровье и безопасность. Например, представьте себе систему поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта, которое помогает клиницистам найти лучшее лечение для пациентов с раком кожи. Тем не менее, алгоритм преимущественно обучался на пациентах из европеоидной расы. Таким образом, ПМИ, вероятно, будет давать менее точные или даже неточные рекомендации для субпопуляций, для которых данные обучения были недостаточно информативными, например для больных с чёрным цветом кожи [34].

Некоторые из этих предубеждений могут быть устранены за счёт увеличения доступности данных и попыток лучше собрать данные о группах меньшинств и точнее указать, для каких групп населения алгоритм используется или не используется надлежащим образом. Однако остаётся проблема в том, что множество алгоритмов сложны и непрозрачны. Кроме того, некоторые компании-разработчики ПО, будут сопротивляться раскрытию информации и заявлять о коммерческой тайне в своей работе. Следовательно, сбор данных и выявление предубеждений может быть предоставлено неправительственным организациям [34].

В случае алгоритмов «чёрного ящика» многие учёные утверждали, что объяснимость необходима, когда ПМИ даёт рекомендации по здоровью, особенно для выявления предубеждений. Однако действительно ли эта точка зрения верна? Некоторые утверждают, что важно не то, как ПМИ принимает своё решение, а то, что оно является точным, по крайней мере, с точки зрения диагностики [35].

Использование алгоритмов «чёрного ящика», которые врачам очень трудно полностью понять, может вызывать ряд вопросов:

- В какой степени врачу необходимо раскрыть, что он не может полностью интерпретировать рекомендации ПМИ по диагностики или лечению?
- Как быть насчёт случаев, когда пациент может неохотно разрешать использование определённых категорий данных (например, генетические данные и семейный анамнез)?
- Как правильно сбалансировать конфиденциальность пациентов с безопасностью и эффективностью ПМИ?

Безопасность и эффективность МПИ, которые являются «чёрными ящиками», можно, например, продемонстрировать путём проведения рандомизированных клинических испытаний [34].

Как насчёт собственности (владения) на данные? Ценность данных о состоянии здоровья может достигать миллиардов долларов США, и некоторые данные свидетельствуют о том, что общественность недовольна тем, что компании или правительство продают конфиденциальные данные о пациентах с целью получения прибыли [36].

В июле 2017 года Управление комиссариата по информации Великобритании (*англ.* UK Information Commissioner's Office; ICO) постановило, что Фонд Royal Free NHS Foundation нарушил Закон Великобритании о защите данных 1998 года, когда предоставил Google DeepMind личные данные примерно 1,6 млн пациентов [37, 38]. Обмен данными произошёл в ходе клинического тестирования безопасности приложения Streams, которое призвано помочь в диагностике и обнаружении острого повреждения почек [37, 38]. Однако пациенты не были должным образом проинформированы об обработке их данных в рамках теста [37, 38]. Комиссар по информации Элизабет Денхэм (Elizabeth Denham) правильно отметила, что «цена инноваций не обязательно должна быть подрывом фундаментальных прав на неприкосновенность частной жизни» [38]. Хотя приложение Streams не использует ИИ, этот пример выявил потенциальную опасность нарушения прав на неприкосновенность частной жизни при разработке технологических решений. Если пациенты и врачи не доверяют ИИ, то их успешная интеграция в клиническую практику в конечном итоге не удастся. Принципиально важно адекватно информировать пациентов об обработке их данных и способствовать открытому диалогу для повышения доверия. Судебный процесс Dinerstein против Google [39] и Project Nightingale от Google и Ascension [40] представляют собой недавние тематические исследования, демонстрирующие проблемы конфиденциальности пациентов в контексте обмена данными и использования ИИ [34].

Помимо вопроса: «Что собирается?», крайне важно защитить пациентов от использования вне взаимоотношений между врачом и пациентом, которое может пагубно повлиять на пациентов, например, на оказание медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, возможности трудоустройства или даже на личные отношения [34]. Некоторые из них потребуют строгого антидискриминационного закона — аналогично действующим законам о защите генетической информации о человеке [41].

Два других вопроса заключаются в том:

- Имеют ли пациенты право отзывать свои данные и если да, то при каких обстоятельствах?
- Могут ли пациенты запросить удаление данных, которые уже были собраны в анонимизированном виде и проанализированы в агрегированной форме?

Заключение

По своей сути, современное программное обеспечение с технологией искусственного интеллекта не представляет из себя ничего сверхъестественного. Когда утверждается, что компьютеры способны дублировать деятельность человека, часто оказывается, что это утверждение предполагает серьёзное упрощённое и искажённое описание этой деятельности. Произошла переоценка технологий и недооценка людей [8].

В упрощённом виде программные медицинские изделия с технологиями искусственного интеллекта (или медицинские системы искусственного интеллекта) относятся к слабому ИИ, поэтому, с технической точки зрения, большая часть устоявшейся нормативно-правовых актов разработанных для медицинских изделий применима для регулирования ПМИ (медицинских СИИ), в том числе и большинства связанных с ним этических аспектов.

Слабый искусственный интеллект (англ. artificial narrow intelligence, ANI) — это ИИ в сегодняшнем понимании. Слабый ИИ не обладает человеческими чувствами и сознанием, а работает лишь в заранее заданном диапазоне. Все окружающие нас ИИ-решения — это примеры слабого ИИ, потому что они слишком далеки от человеческого интеллекта, но способны обрабатывать данные и выполнять задачи значительно быстрее, чем любой человек [43].

Остаётся ещё так называемый сильный ИИ (эквивалент «искусственного разума»), но он пока обитает только в научно-фантастических произведениях, так что регулировать тут на сегодняшний день нечего [42]. А пока компьютеры не растут как дети, не принадлежат культуре и не действуют в мире, они никогда не приобретут интеллект, подобный человеческому [8].

Сильный искусственный интеллект (англ. artificial general intelligence, AGI) схож с человеческим интеллектом, т.е., он может успешно выполнять любые умственные задачи, которые под силу людям. Именно такие системы мы видим в научно-фантастических фильмах, посвящённых взаимодействию человека с компьютерами, обладающими чувствами и сознанием. Но пока компьютеры могут лишь обрабатывать данные быстрее, чем мы, однако они не способны мыслить абстрактно, продумывать стратегию, а также использовать мысли и воспоминания, чтобы принимать обоснованные решения или выдвигать творческие идеи. Благодаря этому типу интеллекта мы превосходим компьютеры. В то же время работу этих когнитивных механизмов сложнее всего понять, а значит, и сложнее всего воспроизвести. Ожидается, что сильный ИИ сможет рассуждать, справляться с проблемами, выносить суждения в условиях неопределённости, планировать, учиться, интегрировать предыдущие знания в процесс принятия решений, а также предлагать новаторские идеи. Но для достижения всех этих целей исследователи должны придумать, как наделить компьютеры сознанием [43].

В России сейчас ведётся активная работа по созданию нормативно-правовой и этической базы по использованию ПМИ (медицинских СИИ), в которых необходимо зафиксировать тезис о том, что человек имеет право на любом этапе разработки, внедрения или применения ИИ отменять или запрещать любые действия или решения, принимаемые ИИ; при этом за государством остаётся приоритет в обеспечении своих граждан таким правом [42].

Кроме того, нетрудно отметить в соответствующих документах и важность баланса между развитием новейших технологий и защитой общечеловеческих ценностей и в целом понятия «человечность», в которое входят отсутствующие в компьютерных алгоритмах любовь, внимание к человеку, уважение к человеческой личности, доброе отношение ко всему живому, человеколюбие, эмоции, спонтанность, интуиция, духовность и т.д.; в основе которой лежат такие нравственные ценности, как благородство, доброта, снисходительность, умение прощать, альтруизм, гуманность, милосердие и другие.

Руководство Российской Федерации придерживается незыблемости фундаментального права выбора, сохраняющего за ней возможность «идти своим путём». Своё отражение эта тема нашла как в национальной Стратегии ИИ, так и в Федеральном проекте по искусственному интеллекту национальной программы «Цифровая экономика».

Стоит также отметить, что в 2020 году в России был создан Национальный Комитет по этике искусственного интеллекта при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. Это первый в мире подобный орган при Национальной комиссии по делам ЮНЕСКО. В состав Комитета вошли ведущие специалисты и известные учёные в области цифровых и информационных технологий, руководители научных, образовательных и коммерческих структур, вовлечённых в разработку технологий искусственного интеллекта и разработчики Национальной стратегии развития искусственного интеллекта на период до 2030 г. Председателем Комитета был избран ректор Сколковского института науки и технологий, академик РАН Кулешов А.П. [44].

В связи с динамичным развитием этого направления вопросы правового регулирования и этической оценки в области искусственного интеллекта будут постоянно развиваться, соприкасаться со многими сферами научных исследований, в том числе в области биологии и медицины. Ещё более сложный вопрос связан с социальной адаптацией ИИ, разделением ролей человека и ИИ в реальных секторах экономики и социальной сфере, взаимном интеллектуальном влиянии человеческого и искусственного интеллекта, что может привести не только к взаимному обогащению, но новым рискам и вызовам для будущих поколений. Эти риски обязательно должны учитываться и анализироваться с биоэтических позиций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Belousov Dmitry Yu.

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

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

Литература / References

1. Turing A. M., I. Computing machinery and intelligence, *Mind*, Volume LIX, Issue 236, October 1950, Pages 433–460. DOI: 10.1093/mind/LIX.236.433 Режим доступа: <https://clck.ru/Ta9eN>
2. Newman MHA. Alan Mathison Turing. 1912—1954 (англ.) // *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 1955;(1):253. DOI: 10.1098/rsbm.1955.0019.
3. Dreyfuss Hubert. «Alchemy and Artificial Intelligence». Режим доступа: <https://clck.ru/TxCVv>
4. Dreyfus HL (1972) What computers can't do. Harper & Row, New York, NY. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCXG>
5. Weizenbaum J (1976) Computer power and human reason. Freeman & Company, San Francisco
6. Penrose R (1989) The emperor's new mind. Concerning computers, minds, and the laws of physics. Oxford University Press, Oxford
7. Penrose R (1994) Shadows of the mind. A search for the missing science of consciousness. Oxford University Press, Oxford
8. Fjelland R. Why general artificial intelligence will not be realized. *Humanit Soc Sci Commun* 7, 10 (2020). DOI: 10.1057/s41599-020-0494-4
9. Гусев А.В., Морозов С.П., Кутичев В.А., Новицкий Р.Э. Нормативно-правовое регулирование программного обеспечения для здравоохранения, созданного с применением технологий искусственного интеллекта, в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;43(1):36-45. [Gusev AV, Morozov SP, Kutichev VA, Novitsky RE. Legal regulation of artificial intelligence software in healthcare in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(1):36-45. (In Russ).] DOI: 10.17116/medtech20214301136
10. Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года. Утверждена указом Президента Российской Федерации № 490 от 10 октября 2019 года «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». [National strategy for the development of artificial intelligence for the period up to 2030. Approved by Decree of the President of the Russian Federation No. 490 of October 10, 2019 «O razviti iskusstvennogo intellekta v Rossijskoj Federacii». (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/TUnRQ>
11. IMDRF/SaMD WG/N10:2013. Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCY7>
12. Федеральный закон от 31.01.2016 г. № 4-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники) в рамках Евразийского экономического союза». [Federal Law No. 4-FZ of 31.01.2016 «O ratifikacii Soglasheniya o edinyh principah i pravilah obrashcheniya medicinskih izdelij (izdelij medicinskogo naznacheniya i medicinskoj tekhniki) v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza». (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420332906>
13. Соглашение о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники) в рамках Евразийского экономического союза. 24.12.2014 г. [Soglashenie o edinyh principah i pravilah obrashcheniya medicinskih izdelij (izdelij medicinskogo naznacheniya i medicinskoj tekhniki) v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. 24.12.2014 g. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420246566>
14. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями на 22 декабря 2020 года) (редакция, действующая с 1 января 2021 года). [Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on December 22, 2020) (as amended from January 1, 2021) «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii». (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902312609>
15. ГОСТ 31508-2012 Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Дата введения 2015-01-01. [GOST 31508-2012 Izdeliya medicinskie. Klassifikaciya v zavisimosti ot potencial'nogo riska primeneniya. Obshchie trebovaniya. Data vvedeniya 2015-01-01. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200100312>
16. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 № 4н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2012 N 24852). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 4n of 06.06.2012 (ed. of 07.07.2020) «Ob utverzhdenii nomenklaturnoj klassifikacii medicinskih izdelij» (vmeste s «Ob utverzhdenii nomenklaturnoj klassifikacii medicinskih izdelij» (vmeste s «

«Nomenklaturnoj klassifikacii medicinskih izdelij po vidam», «Nomenklaturnoj klassifikacii medicinskih izdelij po klassam v zavisimosti ot potencial'nogo riska ih primeneniya» (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 09.07.2012 N 24852). (In Russ.) Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902353334>

17. Программное обеспечение «Система для поддержки принятия врачебных решений «WEBIOMED». Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2020/9958. [Programmnoe obespechenie «Sistema dlya podderzhki prinyatiya vrachebnyh reshenij «WEBIOMED». Registracionnoe udostoverenie na medicinskoe izdelie RZN 2020/9958. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCYd>

18. Обеспечение программное прикладное «Botkin.AI» для визуализации и обработки изображений стандарта DICOM. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2020/12028. [Obespechenie programmnoe prikladnoe «Botkin.AI» dlya vizualizacii i obrabotki izobrazhenij standarta DICOM. Registracionnoe udostoverenie na medicinskoe izdelie RZN 2020/12028. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCYw>

19. Программное обеспечение «Система нейросетевая Care Mentor AI». Регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2020/11137. [Programmnoe obespechenie «Sistema nejrosetevaya Care Mentor AI». Registracionnoe udostoverenie na medicinskoe izdelie RZN 2020/11137. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCZE>

20. Федеральный закон от 24.04.2020 № 123-ФЗ «О проведении эксперимента по установлению специального регулирования в целях создания необходимых условий для разработки и внедрения технологий искусственного интеллекта в субъекте Российской Федерации — городе федерального значения Москве и внесении изменений в статьи 6 и 10 Федерального закона «О персональных данных». [Federal Law No. 123-FZ of 24.04.2020 «O provedenii eksperimenta po ustanovleniyu special'nogo regulirovaniya v celyah sozdaniya neobhodimyh uslovij dlya razrabotki i vnedreniya tekhnologij iskusstvennogo intellekta v sub'ekte Rossijskoj Federacii — gorode federal'nogo znacheniya Moskve i vnesenii izmenenij v stat'i 6 i 10 Federal'nogo zakona «O personal'nyh dannyh». (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TgFW2>

21. Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации». [Federal Law No. 258-FZ of July 31, 2020 «Ob eksperimental'nyh pravovyh rezhimakh v sfere cifrovyyh innovacij v Rossijskoj Federacii». (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCZt>

22. Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. [Federal Law «O personal'nyh dannyh» No. 152-FZ of 27.07.2006. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/DWym4>

23. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 года № 1416 Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий (с изменениями на 24 ноября 2020 года). [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1416 of December 27, 2012 On Approval of the Rules for State Registration of Medical Devices (as amended on November 24, 2020). (In Russ.)] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902390883>

24. Информационное письмо Росздравнадзора от 13.02.2020 г. № 02И-297/20. [Information letter of Roszdravnadzor dated 13.02.2020 No. 02I-297/20. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCaH>

25. Гаврилов Э.Л., Хоманов К.Э., Короткова А.В., Аслибеян Н.О., Шевченко Е.А. Актуальные направления развития справочно-информационных он-лайн приложений для врачей // *Вестник Национально-го медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(1):83-87. [Gavrilov EL, Khomanov KE, Korotkova AV, Aslibekyan NO, Shevchenko EA. Actual directions in progress of reference apps for doctors. *Roszdraznadvzora Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center* 2017;12(1):83-87. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCCh>

26. Столбов А.П. О классификации рисков применения программного обеспечения медицинского назначения. *Вестник Росздравнадзора*. 2017;(3):36-42. [Stolbov AP. On risk classification of application software for medical purposes. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;(3):36-42. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TxCd6>

27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 9 января 2014 г. № 2н г. Москва «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в фор-

ме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (с изменениями на 7 июля 2020 года). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of the Russian Federation) of January 9, 2014 No. 2n Moscow «Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya ocenki sootvetstviya medicinskih izdelij v forme tekhnicheskikh ispytanij, toksikologicheskikh issledovanij, klinicheskikh ispytanij v celyah gosudarstvennoj registracii medicinskih izdelij» (as amended on July 7, 2020). (In Russ.)] Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902353334>

28. Проект ГОСТ Р Национальный стандарт Российской Федерации «Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания», 2020 г. [Proekt GOST R Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii «Sistemy iskusstvennogo intellekta v klinicheskoy medicine. CHast' 1. Klinicheskie ispytaniya», 2020 g. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/QXVuv>

29. ГОСТ Р ИСО 14155-2014 Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 июня 2014 г. № 497-ст. [GOST R ISO 14155-2014 Klinicheskie issledovaniya. Nadležashchaya klinicheskaya praktika. Utverzhdyon i vvedyon v dejstvie Prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 4 iyunya 2014 g. № 497-st. (In Russ.)] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200110952>

30. ГОСТ Р 57193-2016 Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла систем. Дата введения 2017-11-01. [GOST R 57193-2016 Sistemnaya i programmaya inzheneriya. Processy zhiznennogo cikla sistem. Data vvedeniya 2017-11-01. (In Russ.)] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200141163>

31. IBM. IBM Watson for oncology, <https://www.ibm.com>; 2020.

32. Brown J. IBM Watson reportedly recommended cancer treatments that were 'unsafe and incorrect'. Gizmodo, 2018. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCed>

33. Ross C, Sweltitz I. IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show. STAT, 2018. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCdp>

34. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Chapter 12 — Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020;20-35:295-336. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCf4>

35. London AJ. Artificial intelligence and black-box medical decisions: accuracy versus explainability. *Hastings Cent Rep*. 2019;49:15-21. DOI: 10.1002/hast.973. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCgo>

36. House of Lords. AI in the UK: ready, willing and able? 2018. Режим доступа: <https://clck.ru/DTMGa>

37. ICO. RFA0627721 — provision of patient data to DeepMind, 2017. Режим доступа: <https://ico.org.uk/media/2014353/undertaking-cover-letter-revised-04072017-to-first-person.pdf>

38. ICO. Royal Free—Google DeepMind trial failed to comply with data protection law, 2017. Режим доступа: <https://ico.org.uk/about-the-ico/news-and-events/news-and-blogs/2017/07/royal-free-google-deepmind-trial-failed-to-comply-with-data-protection-law>

39. Dinerstein v. Google. No. 1:19-cv-04311; 2019. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCjN>

40. Copeland R. Google's 'Project Nightingale' gathers personal health data on millions of Americans, 2019. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCk3>

41. Roberts JL, Cohen IG, Deubert CR, Lynch HF. Evaluating NFL player health and performance: legal and ethical issues. *Univ Pa Law Rev*. 2017;165:227-314. Режим доступа: <https://clck.ru/TxCkR>

42. Фёдоров Максим, Цветков Юрий. Этические вопросы технологий искусственного интеллекта — как избежать судьбы Вавилонской башни. 11.11.2020 г. [Maxim Fedorov, Yuri Tsvetkov. Eticheskie voprosy tekhnologij iskusstvennogo intellekta — kak izbezhat' sud'by Vavilonskoj bashni. 11.11.2020. (In Russ.)] Режим доступа: <https://clck.ru/TgFTu>

43. Jajal Tannya D. Distinguishing between Narrow AI, General AI and Super AI. Режим доступа: <https://clck.ru/TgFSa>

44. Российский комитет по вопросам этики искусственного интеллекта. [Rossijskij komitet po voprosam etiki iskusstvennogo intellekta. (In Russ.)] Режим доступа: <http://unesco.ru/activity/cai/>

Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении

Елисеева Е. В.¹, Манеева Е. С.¹, Грибова В. В.², Окунь Д. Б.², Савицкая Д. В.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Владивосток, Россия

² — ФГБОУ науки «Институт автоматики и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток, Россия

Аннотация. Рациональная фармакотерапия в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО) и Программе обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) может быть реализована при условии качественного информационного сопровождения профессионалов здравоохранения. Препараты тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты широко используются в льготном сегменте, их назначение не всегда является целесообразным в связи с частым применением «вне инструкции», что приводит к неэффективности лечения и необоснованным экономическим затратам. *Цель.* Провести информационный поиск и наполнение электронного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для лекарственных препаратов (ЛП), содержащих тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту и представить авторские рекомендации по рациональной фармакотерапии. *Материалы и методы.* Проведён поиск и анализ результатов клинических исследований (КИ), систематических обзоров (СО) и метаанализов (МА) в международных и российских базах данных — PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, e-Library, КиберЛенинка для ЛП метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты с последующим их внесением в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств». *Результаты.* Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота обладает положительным действием в виде улучшения клинического состояния пациентов и показателей неврологических шкал при диабетической и алкогольной полинейропатии без воздействия на «твёрдые» конечные точки — снижение числа фатальных осложнений и смертности. *Заключение.* Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» для использования профессионалами здравоохранения и авторские рекомендации по применению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты могут применяться для рационального назначения данного ЛП в ЛЛО.

Ключевые слова: льготное лекарственное обеспечение; Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами; тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

Для цитирования:

Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б., Савицкая Д.В. Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):85-93. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-85-93>

The role of information service in rational pharmacotherapy with thioctic acid in patients in Preferential Medicinal Providing

Eliseeva EV¹, Maneeva ES¹, Gribova VV², Okun DB², Savitskaya DV¹

¹ — Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² — Institute of Automation and Control Processes, Vladivostok, Russia

Abstract. Rational pharmacotherapy in the Program of Preferential Medicinal Providing can be implemented subject to high-quality information support from healthcare professionals. Thioctic (Alpha-lipoic) Acid preparations are widely used in the preferential segment, their appointment is not always advisable due to the frequent use «off-label», which leads to ineffective treatment and unreasonable economic costs. *Aim.* Conduct an information search and filling the electronic service «Database of Clinical Trials of Medicines» for medicinal products containing Thioctic (Alpha-lipoic) Acid and provide author's recommendations for rational pharmacotherapy. *Materials and methods.* The search and analysis of the results of clinical trials, systematic reviews and meta-analysis in international and Russian Databases — PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, e-Library, «Cyberlininka» for medicines of metabolic action — Thioctic (Alpha-lipoic) Acid with their subsequent introduction into the Information Service «Database of Clinical Trials of Medicines». *Results.* Thioctic (Alpha-lipoic) Acid has a positive effect in the form of improvement of the clinical condition of patients and indicators of neurological scales in diabetic and alcoholic polyneuropathy without affecting the «hard» endpoints (decrease in the number of fatal complications and mortality). *Conclusion.* Service «Database of Clinical Trials of Medicines» for use by health care professionals and the author's recommendations for the use of Thioctic (Alpha-lipoic) Acid can be used for the rational prescription of this medicines in Preferential Medicinal Providing.

Keywords: Preferential Medicinal Providing; the Program for Providing Necessary Medicines to Preferential Categories of Citizens; thiocctic (alpha-lipoic) acid

For citation:

Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB, Savitskaya DV. The role of information service in rational pharmacotherapy with thiocctic acid in patients in Preferential Medicinal Providing. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(1):85-93. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-85-93>

Актуальность

Льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) и Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) являются уникальными мерами социальной поддержки граждан Российской Федерации, страдающих хроническими заболеваниями, включая коморбидную патологию. Согласно законодательной, нормативно-правовой базе, регламентирующей деятельность ЛЛО, пациенты из числа льготополучателей имеют право на бесплатное медикаментозное лечение в рамках ежегодно обновляемых распоряжениями Правительства РФ перечней лекарственных препаратов (ЛП) [1—4].

Реализация рациональной фармакотерапии в льготном сегменте может осуществляться при наличии качественного информационного сопровождения профессионалов здравоохранения, принимающих участие в назначении, выписывании, мониторинге эффективности и безопасности ЛП, приобретении и отпуске лекарств, — врачей, организаторов здравоохранения, специалистов по лекарственным закупкам, фармацевтов [5].

Применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты для приёма внутрь распространено в ЛЛО, препарат в лекарственных формах в виде капсул и таблеток, покрытых оболочкой, входит в перечень приложения №2 Распоряжения Правительства 2406-р, действующего в настоящее время [6].

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота должна назначаться только при полинейропатиях диабетического и алкогольного генеза. Рост числа полинейропатий, включая тяжёлые формы, в последние десятилетия связано с увеличением числа пациентов, страдающих сахарным диабетом и алкогольной зависимостью, а также несвоевременной и нерациональной фармакотерапией, низкой комплаентностью пациентов к медикаментозным и немедикаментозным методам лечения [7—10].

Назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты не всегда является целесообразным: препарат применяется «вне инструкции» в комбинированной терапии ряда заболеваний и состояний — остеохондроза, церебральной недостаточности, стрессовых ситуаций и перегрузок, пожилого возраста, повреждений головного мозга, рассеянного склероза, раз-

личных интоксикаций, катаракты на фоне сахарного диабета, гемолитических анемий, порфирии, инфекций, острых и хронических гепатитов, токсических поражений печени, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза и цирроза печени, эректильной дисфункции, что может привести к неэффективности лечения, риску развития неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, нежелательных реакций (НР), полипрагмазии и необоснованным экономическим затратам [11—18].

Среди НР, зарегистрированных после применения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, отмечены: диспептические явления, аллергические реакции различной степени тяжести вплоть до развития анафилактического шока; появление аутоиммунного инсулинового синдрома с частыми гипогликемическими состояниями и образованием аутоантител к инсулину; гипогликемия, боль в области сердца, тахикардия, головокружение; в редких случаях — появление петехиальных кровоизлияний на слизистых оболочках и коже, геморрагической сыпи (пурпуры), тромбоцитопатии, гипокоагуляции, экземы, тромбоза, повышение активности трансаминаз печени, диплопия, нечёткость зрения, нарушение вкусовых ощущений, появление «приливов», судорог, повышение внутричерепного давления [7, 8, 19].

Алгоритмы назначения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты как средства с метаболическим и антиоксидантным действием в ЛЛО отсутствуют, в связи чем на настоящем этапе развития Программы ОНЛП специалистам-участникам льготного сегмента необходима информация о результатах клинических исследований (КИ), систематических обзоров (СО) и метаанализов (МА) об этом препарате, представленная в доступной форме [20].

С целью рационального использования ЛП у пациентов, получающих фармакотерапию в ЛЛО, включая назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, предложен информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств». Данный ресурс, предназначенный для получения профессионалами здравоохранения доказательной лекарственной информации, на основе анализа масштабных международных и российских клинических исследований, будет способствовать повышению целесообразности процессов назначения и приобретения лекарств для Программы ОНЛП и исключению их нерегламентированного применения [20].

Цель

Провести информационное наполнение электронного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для одного из актуальных в ЛЛО, Программе ОНЛП и амбулаторной практике препаратов метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты и представить авторские рекомендации по рациональному её назначению.

Задачи

- Осуществить научный поиск и структурированный анализ современной доказательной информации о ЛП метаболического действия тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте в виде КИ, результатов систематических обзоров и метаанализа.
- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Представить авторские рекомендации по рациональному назначению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты пациентам, получающим фармакотерапию в Программе ОНЛП.

Материалы и методы

Сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», разработанный сотрудниками Института автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН) на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний, на облачной платформе IACPaaS (Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) — <https://iacpaas.dvo.ru/>, представляет собой электронный ресурс для получения информации о результатах КИ, сборниках СО и МА в соответствии со структурой, представленной следующими разделами [19]:

- «Международное непатентованное наименование ЛП» (МНН) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозологии»;
- «Разделы медицины»;
- «Клиническое исследование»;
- «Данные об эффективности»;
- «Цель»;
- «Число пациентов»;
- «Ссылки на протокол исследования»;
- «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма»;
- «Схема применения»:
— МНН лекарственного препарата;

- категория ЛП в исследовании;
- лекарственная форма;
- дозировка;
- правила приёма;
- схема назначения;

- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения КИ»:
— критерии соответствия;
— критерии включения;
— критерии исключения;
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
— клинически значимый эффект;
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа».

Поиск информации о КИ, результатах систематических обзоров и метаанализов для информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» осуществляется в мировых и российских информационных ресурсах — биомедицинской базе данных Американской национальной медицинской библиотеки MEDLINE, являющейся англоязычной текстовой базой данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information, NCBI) — PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); мировой библиографической базе биомедицинской литературы EMBASE издательства Elsevier (<https://www.elsevier.com/>); библиотеке международной некоммерческой организации, изучающей эффективность технологий здравоохранения «Кохрановское сотрудничество» — Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>); электронных научных журналах российской Научной электронной библиотеки на платформе e-LIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>); российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка (<https://cyberleninka.ru/>) [21—25].

Результаты

Научная информация о лекарственном препарате метаболического действия — тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте представлена на основе современных гипотез о механизмах действия, эффективности и безопасности, изучении результатов КИ, систематических обзоров и метаанализа.

Тиоктовая или альфа-липоевая кислота представляет собой соединение карбоновой кислоты и циклического дисульфида и выполняет важнейшие биологические функции в организме. В качестве кофермента принимает участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) и альфа-кетоглутаровой кислоты до сукцинил-коэнзима А в митохондриальном матриксе при прохождении процесса окисления трикарбоновых кислот в цикле Кребса,

тем самым устраняя метаболический ацидоз и оказывая благоприятное влияние на углеводный обмен. Обладая положительным липотропным действием, обеспечивает передачу ацетата и жирных кислот из цитозоля клетки в среду матрикса митохондрий, в которой происходит их окисление. Альфа-липоевая кислота и её восстановленная форма обладают антиоксидантными свойствами (повышают уровень глутатиона, восстанавливают уровни других антиоксидантов — витаминов С и Е, способствуют нейтрализации свободных радикалов и ряда ксенобиотиков) [26—29].

Подробное описание химических и биологических свойств альфа-липоевой кислоты, как вещества, необходимого для процесса роста ряда бактерий представлено в работе *O'Kane DJ* в 1950 году [30].

Основополагающим международным клиническим исследованием стало рандомизированное клиническое исследование (РКИ) ALADIN [31] с участием 328 пациентов (завершили лечение 260 пациентов) с инсулинзависимым сахарным диабетом, получавших альфа-липоевую кислоту (АЛК) внутривенно в дозе 1200 мг (65 пациентов), 600 мг (63 пациента), 100 мг (66 пациентов) или плацебо (66 пациентов), на протяжении трёх недель. Симптомы полинейропатии (боль, жжение, парестезии и онемение) оценивали в начале исследования и при каждом посещении (2—5-й, 8—12-й и 15—19-й дни лечения). Кроме этого, подробно характеризовали болевой синдром согласно Гамбургскому списку прилагательных боли (*англ.* Hamburg Pain-Adjective List), Многомерному специфическому опроснику боли (*англ.* Multimodal Assessment Model of Pain). Степень инвалидизации по причине нейропатии оценивались до начала и на 19-й день фармакотерапии. Снижение количества баллов по критериям указанных шкал, характеризовавшее уменьшение симптомов поражения периферической нервной системы, через 19 дней на 30 % отмечено у 70,8 % в группе пациентов, получающих АЛК в дозе 1200 мг, у 82,5 % — 600 мг, и 65,2 % — 100 мг против 57,6 % — в группе плацебо. Наиболее эффективной признана доза препарата 600 мг по сравнению с плацебо ($p=0,002$). Показатели Гамбургского списка прилагательных боли были значительно снижены в группе АЛК 1200 мг и АЛК 600 мг по сравнению с плацебо через 19 дней ($p<0,01$) [31].

Современный метаанализ, выполненный *Ziegler D с соавт.* [32] из Научного Центра Диабета в Германии (*англ.* German Diabetes Research Institute at the Heinrich Heine University), включал 4 РКИ — ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II (1258 пациентов с диабетической полинейропатией). Группа лечения ($n=716$) получала внутривенно 600 мг АЛК, контрольная ($n=542$) — плацебо. Показано, что применение АЛК в течение трёх недель приводит к значимому улучшению клинической

картины при диабетической полинейропатии: достоверное уменьшение (более чем на 50 %) показателей Шкалы TSS (*англ.* Total Symptom Score), включающей боль, жжение, парестезии, онемение; и улучшению (более чем на 50 %) параметров Шкалы NIS (*англ.* Neuropathy Impairment Score) для исследований ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II, оценивающих их мышечную силу, рефлексы, чувствительность. Частота ответа на лечение в группе лечения АЛК составила 52,7 %, плацебо — 36,9 % ($p<0,05$) [32].

В работе [33], выполненной группой учёных во главе с *Akbari M* из Центра Исследований Политики Здравоохранения ВОЗ Ширазского Университета Медицинских Наук Ирана (*англ.* Health Policy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences), объединившей анализ 24 РКИ (1245 пациентов), доказано положительное влияние альфа-липоевой кислоты в дозе 200—1800 мг в сутки, назначенной на протяжении от 2 недель до 1 года, на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов метаболическим синдромом. Отмечено достоверное снижение уровня глюкозы натощак (стандартное отклонение составило -0,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) -0,89; -0,19; $p=0,003$), инсулина (стандартное отклонение -1,01; 95 % ДИ -1,70, -0,31; $p=0,006$), инсулинорезистентности (стандартное отклонение -0,76; 95 % ДИ -1,15, -0,36; $p<0,001$), уровня гликированного гемоглобина A_{1c} (стандартное отклонение -1,22; 95 % ДИ -2,01, -0,44; $p=0,002$), триглицеридов (стандартное отклонение — 0,58; 95 % ДИ -1,00, -0,16; $p=0,006$), общего холестерина (стандартное отклонение -0,64; 95 % ДИ, -1,01, -0,27; $p=0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности (стандартное отклонение -0,44; 95 % ДИ -0,76, -0,11; $p=0,008$). Отрицательного влияния АЛК на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности обнаружено не было (стандартное отклонение 0,57; 95 % ДИ -0,14, 1,29; $p=0,11$) [33].

Работ, в которых представлена эффективность фармакотерапии алкогольной полинейропатии с применением альфа-липоевой (тиоктовой кислоты) высокой степени доказательности недостаточно: сложности, связанные с проведением подобных клинических исследований обусловлены медико-социальными причинами у пациентов с алкогольной зависимостью, затрудняющими лечение [9, 34].

Экспериментальные данные *in vivo* свидетельствуют о положительном влиянии препарата при токсическом и алкогольном поражении периферических нервов за счёт улучшения усвоения глюкозы нервными клетками, повышения концентрации глутатиона и мио-инозитола нервной системы, активизации фермента Na^+/K^+-ATP -азы, нормализации углеводного обмена и соотношения между никотинамидадениндинуклеотидом и его восстановленной формой, улучшения кровоснабжения нервной ткани [35, 36].

Сравнительное исследование применения альфа-липоевой кислоты и тиамина, проведённое в Российском государственном медицинском университете (г. Москва), под руководством д. м. н., профессора *Шамалова Н.А.*, включало 60 пациентов с диагнозом алкогольной полинейропатии (мужчин — 43, женщин — 17, средний возраст составил 42,9 года, все участники были однородны по алкогольному анамнезу). Пациенты рандомизированы на две группы: основная — получала тиоктовую кислоту в дозе 300 мг 2 раза в сутки, внутривенно, на протяжении двух недель, и 300 мг 2 раза в сутки, внутрь, в течение последующих четырёх недель. Группе сравнения назначен тиамин в дозе 2 мг 2 раза в день внутривенно в течение двух недель, с последующим приёмом поливитаминов внутрь на протяжении четырёх недель. После окончания курса данной фармакотерапии у пациентов, получающих тиоктовую кислоту, зарегистрировано снижение выраженности нарушений поверхностной и глубокой чувствительности, измеряемых по Общей шкале неврологических симптомов, уменьшение трофических нарушений, «оживление» сухожильных рефлексов. Суммарное снижение количества баллов шкалы, свидетельствующее о восстановлении функционального состояния, отмечалось у 19 пациентов с наиболее тяжёлыми проявлениями полинейропатии. Анализ электронейромиографии показал повышение скорости проведения возбуждения по всем нервам на верхних и нижних конечностях. У пациентов группы сравнения, получавших тиамин, подобной положительной динамики не зарегистрировано [37].

Сходные результаты получены в современном отечественном исследовании тиоктовой кислоты описательного характера, проведённом группой учёных-неврологов Волгоградского государственного медицинского университета и Областной клинической больницы №1 г. Волгограда во главе с д. м. н., профессором *Курушиной О.В.* у 48 пациентов (мужчин — 31, женщин — 17). Показана эффективность АЛК в лечении полинейропатии алкогольной этиологии. О рандомизации и степени «ослепления» не сообщалось. Пациентам назначен препарат парентерально на протяжении 2 недель, а затем — внутрь на фоне полного отказа от алкоголя. У 89,6 % пациентов наблюдалось улучшение клинической картины заболевания в виде улучшения функции ходьбы, снижения болевого синдрома и онемения в нижних конечностях, у 4 пациентов (8,3 %) — восстановление поверхностной чувствительности в ногах. Практически у всех — отмечена нормализация биохимических показателей крови: билирубина, щелочной фосфатазы, липидного спектра [38].

Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с данными о КИ препарата тиоктовая (альфа-липоевая) кислота представлена на рисунке.

Обсуждение

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» включает ресурсы, позволяющие профессионалам здравоохранения, принимающим участие в работе ЛЛО и Программы ОНЛП, провести оценку эффективности и безопасности ЛП на основании результатов КИ, СО и МА. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота показала своё положительное действие в КИ в виде улучшения клинического состояния пациентов и показателей неврологических шкал при проведении фармакотерапии диабетической и алкогольной полинейропатии. Согласно официальной инструкции по медицинскому применению ЛП, другие показания для тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты отсутствуют, в связи с чем препарат не может быть назначен для рутинной фармакотерапии незарегистрированных в инструкции патологий. Исследования высокого уровня доказательности по оценке влияния на «твёрдые» конечные точки — снижение числа фатальных осложнений и смертности — отсутствуют.

Рекомендации

Авторские рекомендации по рациональному назначению препаратов, содержащих тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту включают следующие положения.

- Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота в любых лекарственных формах (для внутривенного введения — в условиях стационара; для приёма внутрь — в амбулаторных медицинских организациях) должна назначаться только при наличии у пациента показаний, установленных в инструкции по медицинскому применению ЛП — подтверждённых диагнозов «диабетическая полинейропатия», «алкогольная полинейропатия», с учётом возможных противопоказаний, межлекарственных взаимодействий, рисков развития нежелательных реакций.
- **Рекомендации по внутривенному введению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.** Вводят внутривенно, капельно, в дозе 600 мг в сутки (600 мг концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида). Раствор является светочувствительным, в связи с чем требуется его защита от воздействий лучей света с помощью алюминиевой фольги. Длительность введения раствора должна занимать не менее 30 минут. Внутривенное введение тиоктовой кислоты не совместимо с применением металло-содержащих лекарственных средств (железо, кальций, магний, цисплатин) вследствие образования хелатных комплексов. При внутривенном введении тиоктовой кислоты запре-

База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна (редактирование) ✕ Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (редактирование) ✕

инфо | поиск | связи | доступ | контекст | операции | файлы | языки | помощь

⚠ Инфорекурс не полон: от понятия 'База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна/Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота' отсутствует порождение по метаотношению к понятию 'Расчетный показатель эффективности, %'

Создан: 28.12.2020-12:46:08; изменён: 16.03.2021-14:01:10

✖ Метаинформации данного инфорекурса не сопоставлены контекстные условия

Статистика: число понятий - 194 (квота - 100 000); число отношений (внутренних и исходящих в другие ИР) - 193 (квота - 100 000); размер (байт) - 446 510 (квота - 25 000 000)

Код инфорекурса: 4639343626129738222

Авtopорождение: включено

▼ База данных КИ_Бондарь Татьяна Сергеевна [Онтология базы данных клинических исследований лекарственных средств] ✎ ...

▼ Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота [МНН] ✎ ...

▼ Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии / О.В.Курушина, А.Е.Барулин, Е.П.Черноволенко [Номер протокола клинического исследования] ✎ ...

▼ Область применения ✎ ...

▼ Код МКБ ✎ ...

◊ G00-G99 [код МКБ (сорт: строковое)] ✎ ...

◊ G62.1 [код МКБ (сорт: строковое)] ✎ ...

[код МКБ (сорт: строковое)] ✎ ...

▼ Нозологии ✎ ...

◊ Алкогольная полинейропатия [нозологическая единица (сорт: строковое)] ✎ ...

◊ Хронический алкоголизм [нозологическая единица (сорт: строковое)] ✎ ...

[нозологическая единица (сорт: строковое)] ✎ ...

▼ Разделы медицины ✎ ...

◊ Неврология [раздел медицины (сорт: строковое)] ✎ ...

[раздел медицины (сорт: строковое)] ✎ ...

▼ Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии / О.В.Курушина, А.Е.Барулин, Е.П.Черноволенко [Клиническое исследование] ✎ ...

▼ Данные об эффективности ✎ ...

◊ по результатам терапии 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния [Результат оценки эффективности, % (сорт: строковое)] ✎ ...

◊ Наблюдение клинических эффектов применения Берлитиона при лечении АП [Цель клинического исследования (сорт: строковое)] ✎ ...

◊ 48 [Количество пациентов (сорт: строковое)] ✎ ...

▼ Ссылки на протокол исследования ✎ ...

◊ https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-polineuropatiya-puti-diagnostiki-i-terapii/viewer [ссылка (сорт: строковое)] ✎ ...

[ссылка (сорт: строковое)] ✎ ...

▼ Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема ✎ ...

▼ 1 [Схема применения] ✎ ...

▼ раствор [МНН лекарственного препарата] ✎ ...

◊ ЛП основной (тип: строковое) ✎ ...

Рис. Часть интерфейса электронного ресурса «База данных клинических исследований лекарственных средств» (ДВО РАН) с примером введенных данных о клинических исследованиях тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты

Fig. Part of the interface of the electronic resource «Database of clinical trials of medicines» (FEB RAS) with an example of the entered data on the clinical trials thioctic (alpha-lipoic) acid

Источник: Елисеева Е.В. и соавт., 2021 год

Source: Eliseeva EV et al., 2021

щается одновременно использовать растворы глюкозы (декстрозы), фруктозы, раствор Рингера, растворы веществ, которые реагируют с дисульфидными ($-S-S-$) и сульфгидрильными ($-SH-$) группами. Длительность курса фармакотерапии внутривенно составляет от 2 до 4 недель. В дальнейшем пациенту рекомендован переход на приём препарата внутрь.

- **Рекомендации по приёму тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты внутрь.** Тиоктовую (альфа-липоевую) кислоту для приёма внутрь (в капсулах или таблетках) необходимо принимать утром в дозе 600 мг, за 30 минут до завтрака. Препарат не сочетается с молочными продуктами и лекарствами, содержащими металлы, по причине связывания и образования хелатных комплексов. В течение всего курса назначения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты внутрь приём пищи, содержащей молочные продукты, и введение металлосодержащих ЛП (препараты железа, кальция, магния; цисплатин) необходимо перенести на вторую половину дня.

- **Рекомендации для пациентов сахарным диабетом.** Применение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты на фоне инсулина или пероральных гипогликемических средств при сахарном диабете может привести к развитию гипогликемии, в связи с чем в ряде случаев рекомендуется уменьшать дозу антидиабетических препаратов при постоянном мониторинге содержания глюкозы крови. В случае развития признаков гипогликемии (головокружение, головная боль, тошнота, нарушение зрения, избыточное потоотделение) необходимо немедленно прекратить введение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты.
- **Рекомендации для пациентов с алкогольной полинейропатией.** Приём алкоголя на фоне назначения тиоктовой кислоты и в перерывах между курсовым лечением должен быть полностью исключён. Этиловый спирт снижает действие препарата и является этиологической причиной развития и прогрессирования алкогольной полинейропатии.

- **Противопоказания к применению:**
 - указания на гиперчувствительность к тиоктовой (альфа-липоевой) кислоте;
 - беременность;
 - лактация;
 - возраст до 18 лет.

Относительным противопоказанием является возраст старше 75 лет. Назначение должно осуществляться с учётом соотношения — польза от применения препарата / риск развития НР, в минимально эффективных терапевтических дозах.

- **Лекарственная безопасность**
- Описаны случаи передозировки тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты при приёме в дозе 10—40 г, сопровождающиеся признаками серьёзной интоксикации: головная боль, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение; генерализованные судороги; нарушения кислотно-основного равновесия (лактоацидоз); развитие гипогликемического состояния вплоть до перехода в гипогликемическую кому; острый некроз скелетной мускулатуры; синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; гемолиз; супрессия костного мозга; синдром полиорганной недостаточности.
- При внутривенном быстром введении тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты возможно повышение внутричерепного давления с ощущением тяжести в голове. Для предупреждения данного явления рекомендовано медленное введение.
- Приём внутрь может сопровождаться тошнотой и рвотой. Для профилактики необходимо запивать таблетку или капсулу полным стаканом кипячёной воды комнатной температуры (пить медленными глотками). В течение 30 минут после приёма — находиться в положении сидя или стоя (не лежать).
- Описаны реакции гиперчувствительности (аллергические реакции). При возникновении зуда, гиперемии кожных покровов, удушья введение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты необходимо прекратить.

Заключение и выводы

- Электронный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» — ресурс, разработанный для получения профессионалами здравоохранения доказательной лекарственной информации на основе анализа масштабных международных и российских клинических исследований о препаратах, актуальных для льготного лекарственного обеспечения, одним из которых является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота;

- Проведение поиска и структурированного анализа современной информации о лекарственном препарате метаболического действия — тиоктовая (альфа-липоевая) кислота показали его наибольшую эффективность в отношении клинического улучшения и восстановления показателей неврологических шкал при полинейропатиях диабетического и алкогольного генеза.
- Показаниями по применению всех лекарственных форм тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, зарегистрированными в инструкции, являются алкогольная и диабетическая полинейропатии, в связи с чем использование данного ЛП при других заболеваниях не рекомендовано.
- Авторские рекомендации по рациональному применению тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты содержат приведённые ниже положения:
 - назначение лекарственного препарата с метаболическим действием тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты необходимо проводить с учётом показаний, режимов дозирования, длительности курса фармакотерапии, противопоказаний, данных о лекарственной эффективности и безопасности, содержащихся в инструкции по медицинскому применению;
 - назначение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты требует оценки соотношения «польза / риск фармакотерапии»;
 - рутинное использование препарата, а также назначение «вне инструкции» должны быть исключены;
 - фармакотерапия с применением тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты должна осуществляться на фоне мониторинга их эффективности и безопасности в каждом клиническом случае.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

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

Участие авторов. Елисеева Е.В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е.С. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Грибова В.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтолого-ориентированной базы; Окунь Д.Б. — разработка онтолого-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы; Савицкая Д.В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, участие в разработке базы данных

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ №18-29-03131.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Елисева Екатерина Валерьевна

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN-код: 1332-1667

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Манеева Елена Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN-код: 7346-3385

к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Грибова Валерия Викторовна

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN-код: 7481-5878

д. т. н., зам. директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Россия

Окунь Дмитрий Борисович

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN-код: 8390-2749

к. м. н., н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Россия

Савицкая Динна Владимировна

ORCID ID: 0000-003-0269-5291

SPIN-код: 8928-6822

Патентовед ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Eliseeva Ekaterina V.

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

SPIN code: 1332-1667

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Maneeva Elena S.

Corresponding author

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2582-0705

SPIN code: 7346-3385

PhD in Medicine, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Gribova Valeriya V.

ORCID ID: 0000-0001-9393-351X

SPIN code: 7481-5878

D. Sci. in Technical Sciences, Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russia

Okun Dmitry B.

ORCID ID: 0000-0002-6300-846X

SPIN code: 8390-2749

PhD in Medicine, scientific employee laboratory intelligent systems, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russia

Savitskaya Dinna V.

ORCID ID: 0000-003-0269-5291

SPIN code: 8928-6822

Patent Scientist FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Литература / References

1. Тельнова Е.А. Программе ДЛО-ОНЛС — 10 лет // *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):143-147. [Telnova EA. Extensive Drug Coverage — ONLS Program is 10 years. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(5):143-147. (In Russ).]

2. Тельнова Е.А. Эксперимент, опередивший время: о московском эксперименте по изменению (упорядочению) оплаты за лекарственные средства, отпущенные по льготным рецептам // *Ремедиум*. 2019;(10):70-75. [Telnova EA. Experiment ahead of time: about the Moscow experiment on preferential drug provision. *Remedium*. 2019;(10):70-75. (In Russ).] DOI: 10.21518/1561-5936-2019-10-70-75

3. Хабриев Р.У., Суходолов А.П., Спасенников Б.А. и др. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения // *Известия Байкальского государственного университета*. 2018;28(1):6-11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA et al. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *Izvestiya Baykal'skogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Baikal State University*. 2018;28(1):6-11. (In Russ).] DOI: 10.17150/2500-2759.2018.28(1).6-11

4. Спасенников Б.А., Безмельницкая Л.Ю. Проблемы льготного лекарственного обеспечения // *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;(3):58-62. [Spasennikov BA, Bezmelnitsyna LYU. Problems of preferential medicinal provision. *Actual problems of medicine and biology*. 2018;(3):58-62. (In Russ).] DOI: 10.24411/2587-4926-2018-10041

5. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Черная И.П. и др. Развитие сервисного менеджмента как условие успешной модернизации сферы здравоохранения // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):5-10. [Shumatov VB, Krukovich EV, Chernaya IP et al. Development of service management as a condition for the successful modernization of healthcare. *Pacific Medical Journal*. 2015;(1):5-10. (In Russ).]

6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406. [Order of the Government of the Russian Federation No.

2406 of October 12, 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>. Ссылка активна на 15.02.2021.

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тиоктовая кислота (концентрат для приготовления раствора для инфузий) [Электронный ресурс] [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Thiocctic Acid (concentrate for the preparation of solution for infusions) [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55996bbe-9870-47e8-bd6e-04b6bb044e96&t= Ссылка активна на 15.02.2021.

8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тиоктовая кислота (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) [Электронный ресурс] [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Thiocctic Acid (film-coated tablets) [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=204133d4-135b-4a8d-9145-903028c85dfb&t= Ссылка активна на 15.02.2021.

9. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 688 с. [Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed by Gusev EI, Konovalov AN, Gekht AB. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).]

10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — 9-й выпуск (дополненный). — М.; 2019. — 145 с. [Algoritmy specializirovannoi medicinskoj pomoshhi bol'nym sakharnym diabetom / Ed by Dedov II, Shestakova MV, Majorova AYU. — 9-I vypusk (dopolnennyy). Moscow; 2019. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM221S1

11. Склярченко О.В., Сорокиных В.А., Кошкарева З.В. и др. Комплексное консервативное лечение шейно-плечевого синдрома у больных

с остеохондрозом шейного отдела позвоночника [интернет] // *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(2). [Sklyarenko OV, Sorokovikov VA, Koshkareva ZV et al. Complex conservative treatment of cervico-brachial syndrome in patients with osteochondrosis of the cervical spine [internet]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;2 (In Russ).] Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27459>. Ссылка активна на 15.02.2021.

12. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний // *РМЖ*. 2014;(13):960-965. [Shavlovskaya OA. Tioktovaya kislota: antioksidantnaya terapiya neurologicheskikh zabolevaniy. *RMJ*. 2014;13:960-965. (In Russ).]

13. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты // *РМЖ*. 2016;(26):1788-1794. [Arkhipov VV, Gorodetskaya GI, Zhuravleva MV et al. The effect of adjuvants on the efficacy and safety of thioctic acid preparations. *RMJ*. 2016;(26):1788-1794 (In Russ).]

14. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе // *Медицинский совет*. 2015;(18):68-72. [Spirina NN, Spirin NN, Bojko AN. Endothelial dysfunction in multiple sclerosis and management options using alpha-lipoic acid. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(18):68-73. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-68-73

15. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // *Эффективная фармакотерапия. Урология*. 2012;(1):54-58. [Kalinichenko SYu, Vorslov LO, Kurnikova IA et al. Sovremennyy vzglyad na vozmozhnosti primeneniya al'fa-lipoeyvoi kisloty. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya*. 2012;(1):54-58. (In Russ).]

16. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Под ред. Сычева Д.А. — М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016. [Polipragmatizma v klinicheskoi praktike: problema i resheniya: uchebnoe posobie. Ed by Sychev DA. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2016. (In Russ).]

17. Зырянов С.К. Совершенствование системы фармаконадзора: роль медицинского сообщества [интернет]. Международная конференция «Фармаконадзор. Современные вызовы и возможности», Москва, Россия, 10 октября 2018 г. [интернет]. [Zyryanov SK. Sovershenstvovanie sistemy farmakonadzora: rol' medicinskogo soobshchestva [internet]. Mezhdunarodnaya konferenciya «Farmakonadzor. Sovremennyye vyzovy i vozmozhnosti», Moskva, Rossiya, 10 oktyabrya 2018 g. (In Russ).] Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2018/7/19/1532014369.12397-1-25054.pdf>. Ссылка активна на 15.02.2021.

18. Кузьмина А.Б., Асеева И.Л., Поливанов В.А. и др. Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // *Практическая пульмонология*. 2016;(3):76-83. [Kuzmina AV, Asetskaya IL, Polivanov VA et al. Medication Errors in Clinical Practice. *Practical Pulmonology*. 2016;(3):76-83. (In Russ).]

19. Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. — М.: Видокс; 2017. [Federal'noe Rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vypusk XVII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ).]

20. iacpaas.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaas.dvo.ru/> Ссылка активна на 15.02.2021.

21. National Library of Medicine National Institutes of Health [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

22. Dutch publishing and analytics company specializing in scientific, technical, and medical content ELSEVIER [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.elsevier.com/>

23. Cochrane (organization) [Internet]. — [cited 2021 February 15]. Available from: <https://www.cochrane.org/>

24. e-LIBRARY.RU [интернет]. Научная электронная библиотека:

e-LIBRARY.RU. Доступ по: <https://www.elibrary.ru/defaultx.asp?session=off>. Ссылка активна на 15.02.2021.

25. КиберЛенинка [интернет]. Научная электронная библиотека: КиберЛенинка. Доступ по: cyberleninka.ru. Ссылка активна на 15.02.2021.

26. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепехина В.К., Петрова В.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 976 с. [Klinicheskaya farmakologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Ed by Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]

27. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В. и др. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // *Вопросы питания*. 2019;88(4):6-11. [Tutelyan VA, Makhova AA, Pogozheva AV et al. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2019;88(4):6-11. (In Russ).] DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035

28. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю. и др. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полинейропатии // *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):85-91. [Belousov YuB, Afanasyeva EV, Belousov DYU et al. Primenenie tioktovoy kisloty v terapii diabeticheskoy polinejropatii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2011;(1):85-91. (In Russ).]

29. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;(1):103-109. [Chukanova EI, Chukanova AS. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;(1):103-109. (In Russ).] DOI: 10.17116/jnevro2018181103-109

30. O'Kane DJ. Influence of the Pyruvate Oxidation Factor on the oxidative metabolism of glucose by *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1950;60(4):449-58.

31. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33.

32. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004;21(2):114-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x

33. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2018;87:56-69. DOI:10.1016/j.metabol.2018.07.002

34. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения // *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;(13):28-36. [Yemelyanova AYU, Zinovyeva OYe. Alcoholic Polyneuropathy: Clinical and Pathogenetical Types, Diagnostic Principles and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;13:28-36 (In Russ).]

35. Mehta S, Sudan P, Bhardwaj S et al. Alcoholic neuropathy and remedies. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*. 2016;3(2):66-70.

36. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(3):348-362. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x

37. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Алехин А.В. и др. Диабетическая и алкогольная полинейропатии // *Врач*. 2005;(11):13-15 [Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Alekhin AV et al. Diabeticheskaya i alkohol'naya polinejropatii. *Vrach*. 2005;(11):13-15. (In Russ).]

38. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенько Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии // *Медицинский совет*. 2019;(1):58-63. [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolennyk EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditinsky Sovet*. 2019;(1):58-63. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63

ПАМЯТИ ЮРИЯ НИКОЛАЕВИЧА ЧЕРНОВА

5 ноября 1937 г. — 1 января 2021 г.

In Memory of Chernov Yuri Nikolaevich

(5.11.1937 — 01.01.2021)

1 января 2021 г. ушёл из жизни профессор Юрий Николаевич Чернов, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, академик Международной академии человека в аэрокосмических системах, член-корреспондент РАЕН, Почётный доктор Государственного научно-исследовательского Испытательного института Военной Медицины Министерства Обороны, специалист в области клинической фармакологии и авиакосмической радиобиологии, почётный профессор Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко.

Юрий Николаевич Чернов родился 5 ноября 1937 г. в городе Воронеже. Стремление к научно-исследовательской работе проявилось уже в школьные годы, за работы по биологии награждён почётной грамотой ЦК ВЛКСМ (1954), бронзовой медалью участника ВДНХ (1954).

После окончания Воронежского медицинского института 1961 году по специальности «лечебное дело» работал врачом-терапевтом. В январе 1964 года поступил в аспирантуру при кафедре фармакологии Воронежского медицинского института, в 1971 году защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по теме «Влияние пчелиного яда (аписартрона) и его сочетания с маточным молочком (апилаком) на течение и исход экспериментального миокардита». Работа была, издана на пяти языках, получила признание на XXIII Международном конгрессе по пчеловодству Апиомондия, Москва (1971).

С 1971 г. по 1987 г. Юрий Николаевич Чернов, работая ассистентом, старшим преподавателем, доцентом кафедры фармакологии, сочетает научно-исследовательскую, педагогическую работу с организационной и общественной деятельностью. С 1973 года был назначен заместителем декана, с 1992 г. по 2006 г. трижды был избран деканом лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии.

Юрий Николаевич Чернов 33 года работал в деканате самого большого лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Будучи выдающимся организатором и разносторонне эрудированным человеком, Юрий Николаевич умел стратегически мыслить и успешно решать поставленные задачи, опираясь на знание человеческой психологии, жизненный опыт и умение конструктивно вести беседу.



Справедливость и беспристрастность, честность и открытость, проницательность, самоконтроль, именно за эти качества Юрий Николаевич пользовался уважением и авторитетом среди профессорско-преподавательского состава, аспирантов, ординаторов и студентов, среди которых ходила крылатая фраза: «Чернов лечфаку больше чем декан, не всем дано деканами родиться...».

В 1980 году приказом Министра Обороны Юрий Николаевич Чернов был прикомандирован к Государственному НИИИ авиационной и космической медицины (с 1999 «ГНИИИ ВМ» МО), где под руководством академика МАА В.В. Антипова занимался проблемами противорадиационной защиты экипажей летательных аппаратов.

В 1987 г. Юрий Николаевич Чернов возглавил впервые созданную, при его активном участии, в Воронежской медицинской академии кафедру клинической фармакологии, которой заведовал до 2011 г., а затем оставался почётным профессором кафедры клинической фармакологии ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. Являясь примером высокого профессионализма и большого трудолюбия, с неутомимой энергией привержённый своему делу, Юрий Николаевич умел поддержать, ободрить коллег, поселить веру в успех и мотивировать сотрудников на движение вперёд.

В период с 1980 г. по 1991 г. на базе Государственного научно-исследовательского испытательного института (авиационной и космической медицины) проводил диссертационное исследование, в 1991 г. защитил докторскую диссертацию. Темой его исследований было изучение биохимических сдвигов в головном мозге на фоне функциональных и поведенческих проявлений лучевого поражения ЦНС и разработка средств фармакологической коррекции данных нарушений.

Талантливый учёный фармаколог, токсиколог профессор Чернов Ю.Н. всегда стремился к разработке новых направлений научных исследований, необходимых для решения задач в клинической практике.

Под руководством Юрия Николаевича Чернова проводились научные исследования по мониторингованию побочного действия лекарственных препаратов, фармакогенетике и экологической фармакологии, клинической фармакологии препаратов для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лекарственному

взаимодействию, противомикробной терапии, фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Важное значение профессор Чернов Ю.Н. придавал вопросам фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, включая разработку программного обеспечения для расчёта стоимости фармакотерапии в реальной клинической практике.

Научные исследования включали в себя не только клинические работы, но и труды по экспериментальной фармакологии, в том числе способ оптимизации терапии отравления антипсихотическими препаратами, поиск адаптогенной активности природных соединений, изучение при помощи фармакологического анализа структурных и гистохимических изменений в коре головного мозга при церебральном синдроме острой лучевой болезни, фармакологическую коррекцию облучения сверхсмертельными дозами ионизирующей радиации, с последующей разработкой новых радиопротекторов.

Основные научные исследования на базе Института авиационной и космической медицины проводились в области радиобиологии, также была разработана комплексная оценка здоровья лиц операторских профессий для обеспечения высокого уровня боеспособности и продления «профессионального долголетия» личного состава ВВС, принципы эффективного и безопасного назначения лекарственных средств у лиц операторских профессий.

Профессор Ю.Н. Чернов является автором 520 научных публикаций, 5 учебников по клинической фармакологии, 27 учебных пособий, 6 монографий, 2 глав национального руководства по клинической фармакологии (2009), практического руководства по авиационной и клинической медицине (2011), 42 патентов и 5 программных обеспечений, зарегистрированных в Реестре программ РФ.

Профессором Ю.Н. Черновым создана научная школа учёных клинических фармакологов, под его руководством подготовлено и защищено 32 кандидатских диссертации, 4 докторские диссертации, его ученики успешно работают в России, странах СНГ, Европы, США и Великобритании.

Замечательный педагог, блестящий оратор Юрий Николаевич Чернов много сил отдавал вопросам преподавания клинической фармакологии, его яркие лекции всегда вызывали интерес аудитории студентов, аспирантов, клинических ординаторов, врачей последипломного обучения. Профессор Чернов Ю.Н. участвовал в разработке учебных программ по дисциплине для медицинских вузов страны, в создании методических пособий, направленных на формирование системного подхода к освоению необходимых профессиональных знаний у студентов выпускных курсов для эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов. Наличие незаурядных деловых и личностных качеств помогало ему в решении многочисленных задач.

Профессор Чернов Ю.Н. впервые в Центрально-Черноземном регионе организовал курс постдипломной подготовки врачей клинических фармакологов. Резуль-

татом его усилий стала организация службы клинической фармакологии Воронежской и Липецкой области, подготовка врачей — клинических фармакологов для медицинских организаций Тамбова и Белгорода.

В течение 5 лет профессор Ю.Н. Чернов был в составе Фармакологического комитета СССР (1-я комиссия); состоял Членом правления Ассоциации клинических фармакологов стран СНГ, Членом проблемной комиссии N32.02 РАМН «Фармакология сердца и сосудов»; Членом бюро проблемной комиссии N 32.06 «Клиническая фармакология» — Первый МГМУ им. Сеченова, Членом диссертационного совета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Член редколлегии журналов «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Москва), «Лекарственные средства» (Москва), федерального ежегодного руководства «Формулярная система».

Профессор Ю.Н. Чернов внёс научный вклад в развитие и укрепление международных связей фармакологов нашей страны с европейским научным сообществом.

Начиная с 1997 до 2018 гг. активно поддерживал научные контакты с институтом клинической фармакологии клиники Шарите (Германия), где проводились совместные исследования по изучению роли полиморфных ферментов в развитии различных видов рака и где под его руководством была выполнена научная работа «Генотипирование ферментов лекарственного метаболизма».

Профессор Ю.Н. Чернов — клинический фармаколог высшей врачебной квалификации, заслуженный врач России, имел звание «Отличник здравоохранения», за достижения в космической медицине и многочисленные открытия награждён почётной грамотой Главкома ВВС, орденом «Дружбы народов», медалью «Ветеран ВВС», медалью им. Ю.А. Гагарина, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью Г.К. Жукова, медалью «Ветеран труда», знаком отличия «За заслуги перед Воронежской областью», лауреат форума «Золотой фонд Воронежской области» в номинации «образование».

Юрий Николаевич Чернов был большим учёным, замечательным педагогом, яркой личностью, глубоким и мужественным человеком. Высокий профессионализм, мудрость и добросердечное отношение профессора Чернов Ю.Н. всегда будут в памяти научной общественности, а также его многочисленных учеников, коллег и всех, кто знал и работал с Юрием Николаевичем.

Светлая память!

Васин М.В., д. м. н., профессор кафедры медицины катастроф РМАНПО; ст. н. с., Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) Центрального НИИ ВВС МО РФ.

Есауленко И.Э., Ректор ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, д. м. н., профессор, академик РАЕН, заслуженный работник высшей школы РФ.

Кукес В.Г., д. м. н., академик РАН, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Ушаков И.Б., академик РАН, ГНЦ РФ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

20

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

38

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

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



Разработка моделей в MS Excel

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



Подготовка досье на включение в

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

Также Центр занимается:

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

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ведущий специалист
+ 7 (910) 449-22-73
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

Исполнительный директор
+ 7 (963) 999-77-69
aecheberda@healtheconomics.ru



Афанасьева Елена Владимировна

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

