

ISSN 2538-0519  
eISSN 2618-8473

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№5 2020

# УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



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



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



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



**«ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ»** освещает правовые вопросы, методологию планирования и проведения исследований реальной клинической практики для формирования основанных на них доказательств, методы сбора данных, этическую экспертизу и статистический анализ таких исследований. Впервые в России обобщены термины и определения касаются исследований реальной клинической практики.

Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: [eva88@list.ru](mailto:eva88@list.ru)  
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.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.	Ушкалова Е.А.
Елисеева Е.В.	Фитилёв С.Б.
Звартау Э.Э.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Крысанов И.С.	Чельцов В.В.
Морозова Т.Е.	Явелов И.С.
Незнанов Н.Г.	

#### Выпускающая группа

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

**Смирнова Людмила Борисовна**  
Корректор

#### NEICON (лаборатория Epub)

Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

Подписано в печать: 23.12.2020 г.  
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com  
115093, г. Москва, Партийный переулок,  
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11  
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

**Учредитель:** Общество клинических исследователей

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

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

#### Журнал включен в перечень ВАК.

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

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

#### Сайты

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

#### Журналы

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

#### WEB-порталы

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

*Зырянов С.К.* ..... 3

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации  
инсулина гларгин и ликсисенатида с «семейством» инсулина деглудек  
при сахарном диабете 2 типа  
*Дьяков И.Н., Зырянов С.К.* ..... 4

Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при  
тяжелой бронхиальной астме  
*Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.* ..... 15

Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Помпе  
у детей в отечественных условиях  
*Колбин А.С., Виллом И.А., Балыкина Ю.Е.,  
Проскурин М.А., Карпов О.И.* ..... 27

Муковисцидоз как социально-экономическая проблема  
*Колбин А.С., Гомон Ю.М., Карпов О.И.,  
Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А.* ..... 38

Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации  
с метформинем в сравнении с другими режимами терапии  
сахарного диабета 2 типа  
*Колбин А.С., Курьелев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А.* ..... 50

### ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Правовые аспекты проведения исследований  
реальной клинической практики  
*Сикачëв В.В., Горин В.В., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю.* ..... 64

### ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Полиморфизм генов артериальной гипертензии у детей с ожирением  
и артериальной гипертензией  
*Маскова Г.С., Хохлов А.Л., Сироткина А.М.* ..... 70

### МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Организация паллиативной медицинской помощи в рамках нового  
законодательства  
*Введенская Е.С., Палехов А.В.* ..... 80



**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-okl.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: 23.12.2020  
Printed by the printing office LLC Buki Vedi  
115093, Moscow, Partynyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11  
Circulation 3700 copies. Free price.

**Founder:** Russian society of clinical investigators

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

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

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

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

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

### Sites

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

### Journals

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

### WEB-portals

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

# CONTENTS

## FROM EDITOR-IN-CHIEF

*Zyryanov SK*.....3

## PHARMACOECONOMICS

The pharmacoeconomic comparison of fixed insulin glargine and lixisenatide combination with insulin degludec family in type 2 diabetes mellitus  
*Dyakov IN, Zyryanov SK*.....4

The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma  
*Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu* .....15

Clinical-economic evaluation of a screening for Pompe disease in children in the local conditions  
*Kolbin AS, Vilum IA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI* .....27

Cystic fibrosis as a social-economic burden  
*Kolbin AS, Gomon YuM, Karpov OI, Balykina YuE, Proskurin MA* .....38

Pharmacoeconomic evaluation of ipragliflozin in combination with metformin in comparison with other regimens of therapy for type 2 diabetes mellitus  
*Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YuE, Proskurin MA* ..... 50

## REAL-WORD STUDIES

Legal aspects of conducting real-world studies  
*Sikachev VV, Gorin VV, Kolbin AS, Belousov DYU* .....64

## PHARMACOGENETICS

Polymorphism of genes of arterial hypertension among children with obesity and arterial hypertension  
*Maskova GS, Khokhlov AL, Sirotkina AM* .....70

## EXPERT OPINIONS

Palliative care organization in the light of updated legislation  
*Vvedenskaya ES, Palekhov AV*.....80



### Дорогие коллеги!

Этот номер — заключительный в этом году, поэтому хочется пожелать читателям в Новом году всего самого хорошего в вашей профессиональной и личной жизни и со своей стороны пообещать, что в новом году мы опубликуем ещё больше новых и интересных статей и результатов отечественных исследований.

Статья *Дьякова И.Н.* посвящена клинико-экономическому сравнению фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида с другими средствами для контроля сахарного диабета 2 типа — инсулином деглудек и его комбинации с инсулином аспарт, как и все работы этого направления, данное исследование представляет несомненный интерес для практического здравоохранения. В ней обсуждаются преимущества эффективной компенсации заболевания и экономические преимущества предупреждения сердечно-сосудистых осложнений с помощью этих современных препаратов, имеющих к тому же высокий профиль безопасности.

Впервые для отечественных условий в работе *Крысанова И.С. и соавт.* представлена сравнительная клинико-экономическая оценка современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для контроля тяжёлой бронхиальной астмы. Результаты данного исследования, основанного на монетарном эквиваленте различий в клинической эффективности дупилумаба и других ГИБП, могут стать основой для принятия обоснованных решений по рациональному использованию бюджетных средств.

*Колбин А.С. с соавт.* презентуют сразу три работы. Первая обосновывает клинико-экономическую целесообразность скрининга детей на болезнь Помпе с последующей жизнеподдерживающей ферментзаместительной терапией алглюкозидазой альфа. Это заболевание, вследствие общности симптоматики с рядом других нервно-мышечных заболеваний может быть распознано не сразу, что без лечения ведёт к тяжёлым осложнениям. Вторая посвящена социально-экономическому бремени муковисцидоза — орфанного заболевания, входящим в федеральную программу «17 нозологий», в исследовании представлены прямые и непрямые медицинские, а также непрямые затраты на лечение заболевания. Подробности — в статье. Третья работа освещает фармакоэкономическую оценку применения ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа (эмпаглифлозином, дапаглифлозином и т. д.), проводится анализ эффективности затрат, а также анализ влияния на бюджет.

*Сикачёв В.В. с коллегами* описывают современные юридические аспекты проведения исследований реальной клинической практики как в странах Европейского союза и США, так и в России и странах-участницах ЕАЭС, и, несомненно, этот обзор представляет большой интерес для врачей самых разных специальностей

Общеизвестный факт о том, что артериальная гипертония является социально-значимым заболеванием среди взрослого населения, особенно при наличии факторов риска, таких как ожирение, курение и др., не вызывает сомнений. Однако, как показывает практика и данные статьи *Маскова Г.С. с коллегами*, у детей с ожирением гипертония регистрируется в 24,8-40 % случаев. Патогенез её продолжает изучаться и в исследовании его может помочь изучение полиморфизма генов АГ, о чём нам и рассказывает данная статья.

В июле 2019 года вступил в действие совместный приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2019 г. № 345н/372н, утверждающий Положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи. *Введенская Е.С. с соавт.* предлагает рассмотреть информацию об организации паллиативной медицинской помощи в рамках нового законодательства, описывает ключевые вопросы нового Положения, которые будут интересны как практикующим врачам, так и организаторам здравоохранения.

Надеемся, что данный номер будет для вас познавательным и полезным в работе.

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

# Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида с «семейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа

Дьяков И. Н.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

**Аннотация.** Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла) постепенно уступает место фиксированной комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси) — эффективному и безопасному лекарственному препарату (ЛП) для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2). Он экономичен как у «наивных» пациентов, так и при интенсификации лечения после инсулинотерапии. Экономические аспекты его применения в сравнении с другими эффективными средствами контроля заболевания — инсулин деглудек (иДег) и инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп) — не изучались. **Материал и методы.** Проведено не прямое сравнение клинической эффективности ЛП из перечня ЖНВЛП иГлаЛикси и иДег и иДегАсп через общий препарат сравнения — иГла на основании опубликованных данных исследований при СД 2 у «наивных» пациентов и у тех, кто ранее получал инсулинотерапию. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших компенсации СД 2 по целевому уровню гликированного гемоглобина менее 7 %. Введён критерий эквивалентности доз иГла и иГлаЛикси для расчёта прямых затрат на лекарственную терапию. Произведён расчёт отношения шансов (ОШ) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на ЛП и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты при рассмотренных технологиях контроля СД 2. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. **Результаты.** Расчётная эффективность иГлаЛикси статистически достоверно выше, как у наивных пациентов, так и у больных, ранее получавших инсулины, в сравнении с ЛП «семейства» деглудека: для иДег ОШ 2,23 (95 % ДИ 1,40; 3,53); 3,34 (2,06; 5,40), для иДегАсп ОШ 1,90 (1,23; 2,95) и 2,49 (1,54; 4,04), соответственно. Суммарно прямые медицинские затраты при применении иГлаЛикси меньше, чем для иДег на 22,1 на 18,3 % для иДегАсп у наивных пациентов и на 35,9 и 7,0 % для больных, получавших инсулин, соответственно. Общие затраты (прямые и не прямые) меньше в случае применения иГлаЛикси в сравнении с иДег и иДегАсп как для наивных пациентов, так и получавших инсулин ранее, на 18,9; 28; 15,5 и 8,9 %, соответственно. Анализы чувствительности подтвердили полученные результаты. **Заключение.** Проведённый фармакоэкономический анализ иГлаЛикси и препаратов «семейства» инсулина деглудек — иДег и иДегАсп — показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 современными ЛП. Среди рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные клинико-экономические преимущества перед иДег и иДег Асп.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; фармакоэкономика; инсулин гларгин; инсулин гларгин + ликсисенатид; инсулин деглудек; инсулин деглудек + инсулин аспарт

## Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида с «семейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.4-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14

## The pharmacoeconomic comparison of the fixed insulin glargine and lixisenatide combination with insulin degludec family in type 2 diabetes mellitus

Dyakov IN<sup>1</sup>, Zyryanov SK<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — RUDN University, Moscow, Russia

**Abstract.** Insulin glargine 100 U/ml (iGla) is gradually giving way to a fixed combination of insulin glargine 100 U/ml+lixisenatide (iGlaLixi) — an effective and safe drug for Diabetes Mellitus Type 2 (DM2T) control. It has demonstrated the economic benefits in naïve patients as well as for treatment intensification after failure of insulins. Economic aspects of iGlaLixi in DM2T in comparison with another effective drugs — insulin degludec (iDeg) and insulin degludec + insulin aspart (iDegAsp)

were not evaluated before. *Materials and methods.* Indirect treatment comparison (ITC) for iGlaLixi with others EDL drugs — iDeg and iDegAsp — has been performed through common comparator — iGla based on published results of efficacy in naïve and insulinized DM2T patients separately. Patients reached target HbA<sub>1c</sub> level (%) were chosen as a criterion of drugs efficacy. Odds ratio (OR) of efficacy has been calculated, modelling has been performed for direct and indirect costs. Sensitivity analysis was done for validation of results. *Results.* Efficacy of iGlaLixi were higher as well in naïve as in insulinized patients in comparison with iDeg family: with iDeg comparison OR 2.23 (95 % CI 1.40; 3.53); 3.34 (2.06; 5.40), with iDegAsp OR 1.90 (1.23; 2.95) и 2.49 (1.54; 4.04) accordingly. Direct costs in sum for iGlaLixi were less for iDeg on 22.1, and on 18.3 % for iDegAsp in naïve patient group, and on 35.9 % and 7.0 % for insulinized patients respectively. In total expenditures (direct and indirect costs) for iGlaLixi were less vs iDeg and iDegAsp for naïve patients on 18.9 % and 28 %, and on 15.5 % and 8.9 % for insulinized patients accordingly for 26 weeks treatment. Sensitivity analysis has confirmed of results. *Conclusion.* iGlaLixi has economic benefits vs iDeg and iGedAsp for DM2T treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2; pharmacoeconomics; insulin glargine; insulin glargine + lixisenatide; insulin degludec; insulin degludec + insulin aspart

**For citation:**

Dyakov IN, Zyryanov SK. The pharmacoeconomic comparison of the fixed insulin glargine and lixisenatide combination with insulin degludec family in type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(5): 4-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14

## Введение

Эффективность контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) с помощью лекарственных препаратов определяется по числу больных, у которых достигнут эффективный контроль заболевания, оценённый по достижению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), составляющего менее 7 % [1]. Именно этот уровень признаётся необходимым для достижения в процессе лечения, поскольку при таких параметрах углеводного обмена снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и др.). Эти осложнения являются ресурсоёмкими, о необходимости их предупреждения для уменьшения общественных и бенефициарных потерь имеются многочисленные доказательства как в отечественной, так и в зарубежной практике [2—5].

Эффективная и безопасная инсулиноterapia всегда считалась основой контроля СД [6], несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет новых классов противодиабетических средств. В последние годы арсенал аналогов инсулина пополнился высокоэффективными и безопасными аналогами инсулина 2 поколения, среди которых особо отметим инсулин гларгин 300 ЕД/мл, инсулин деглудек (иДег) и инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп).

«Базовый» препарат для инсулинотерапии — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла) [7] постепенно уступает своё место аналогам инсулина 2 поколения, выполнив свою роль жизнеспасующего препарата, дав возможность развития новых подходов к лечению, в частности, с использованием фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси). Согласно ранее представленным данным, иГлаЛикси является высокоэффективным и безопасным препаратом для терапии при СД 2, име-

ющим экономические подтверждения целесообразности применения как у «наивных» пациентов (не получавших инсулина на предыдущем этапе), так и для интенсификации лечения у тех, у кого применение инсулина или аналогов инсулина было неэффективно или небезопасно [8, 9].

Вместе с тем, наличие большого количества современных противодиабетических средств диктует необходимость последовательного понимания не только их клинических свойств, но и определения, насколько экономично их использование, какие бюджетные ресурсы могут быть задействованы, какие монетарные рычаги помогут обеспечить большее количество нуждающихся пациентов в условиях бюджетного финансирования. Остановимся на вышеперечисленных препаратах, содержащих аналоги инсулина. Как установлено базальные аналоги инсулина второй генерации обладают сходным клиническим эффектом с инсулином гларгин 100 ЕД/мл или инсулином детемир, но с меньшим риском гипогликемических событий, что, несомненно, делает их более перспективными для применения [10]. Вместе с тем, комбинация компонентов, добавляющих как агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), так и аналоги инсулина ультракороткого действия, например, инсулин аспарт, к базальному аналогу инсулина, показала потенцирование гипогликемизирующих свойств фиксированной комбинации при отсутствии увеличения риска гипогликемий [11, 12]. Наряду с этим, сравнительная клиническая эффективность, а тем более экономическая, иГлаЛикси и других современных средств контроля СД 2 не изучалась.

Исходя из изложенного выше целью проводимого анализа является изучение сравнительной экономической эффективности препаратов, включённых в перечень ЖНВЛП, — иГлаЛикси, иДег, иДегАсп при СД 2 на основе непрямого сравнения их эффективности.

**Задачи:**

- поиск литературы с целью изучения клинической эффективности вышеперечисленных препаратов для контроля СД 2;
- не прямое сравнение клинической эффективности иГлаЛикси, иДег, иДегАсп для контроля СД 2;
- сравнение клинико-экономического эффекта иГлаЛикси, иДег, иДегАсп;
- оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравниваемых препаратов при СД 2.

**Материалы и методы**

Прямые (англ. head-to-head) сравнения применения иГлаЛикси с иДег, и с иДегАсп не проводились. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла), у которого есть опубликованные сравнительные исследования со всеми вышеперечисленными препаратами в сопоставимых по основным признакам (половозрастной состав, применение пероральных сахароснижающих средств или инсулина, базовые значения компенсации СД 2 и др.) группах больных. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Не прямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [18] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ ЦЭККМП [19]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, была выбрана конечная точка — достижение целевых значений  $HbA_{1c} < 7\%$ . Отдельно рассматривались данные по пациентам, ранее не получавшим (группа 1) и получавшим инсулинотерапию (группа 2).

Рассчитывали отношение шансов (ОШ, англ. odds ratio, OR) получения клинического эффекта по контролю СД 2 для каждой группы [20] по следующему алгоритму:

- определяли эквипотентные дозы иГлаЛикси и иГла на основании моделирования анализа чувствительности;
- определяли ОШ для сравнения иГла — иГлаЛикси;
- определяли ОШ для сравнения иГла — иДег и иГла — иДегАсп;
- через общий препарат сравнения — иГла — определяли ОШ для иГлаЛикси → иДег и иГлаЛикси → иДегАсп.

Отношение шансов рассчитывали по следующей формуле [20]:

Таблица 1

**Исследования, использованные при проведении непрямого сравнения**

№	Описание, источник	Общее число больных	Больные, достигшие целевого уровня $HbA_{1c}$ через 26 нед	Дозы к концу 26 нед (средние, ЕД/сут)
1	Сравнение иГлаЛикси и иГла. Пациенты после инсулинотерапии [13]	иГлаЛикси 239	148	44
		иГла 235	78	66
2	Сравнение иГлаЛикси и иГла. Наивные пациенты [14]	иГлаЛикси 86	68	29
		иГла 82	42	55
	Сравнение иДег и иГла. Пациенты после инсулинотерапии и наивные пациенты [15]	иГла 229	101 после инсулинотерапии 128 наивные	49,2 49,3
		иДег 228	92 после инсулинотерапии 119 наивные	48,7 40,6
3	Сравнение иГла и иДегАсп. Наивные пациенты [16]	иГла 147	37	29
		иДегАсп 149	64	28
4	Сравнение иГла и иДегАсп. Пациенты после инсулинотерапии [17]	иГла 233	85	60
		иДегАсп 230	92	60

Примечания: после инсулина — пациенты, ранее получавшие инсулин; наивные — пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию.

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

где: *OR* — отношение шансов;  
*A* — частота достижения уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$  для одного препарата;  
*C* — частота достижения уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$  для препарата сравнения;  
*B* — частота недостижения уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$  для одного препарата;  
*D* — частота недостижения уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$  для препарата сравнения.

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

Таблица 2

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов отношения шансов

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

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

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

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

Сделано научное допущение, что средние суточные эквивалентные дозы иГлаЛикси и иГла, определённые на основе анализа чувствительности и эффективности этих препаратов, представленные в виде соотношения, будут применены для определения эквивалентных дозировок иГлаЛикси и препаратов иДег и иДегАсп.

Цены на препараты сравнения брали из государственного реестра предельных отпускных цен [21] с учётом средней оптовой надбавки [22] и НДС табл. 3.

При статистически достоверной разнице в вычисленной эффективности препаратов определяли соотношение затрат и эффективности по следующей формуле [20]:

$$CER = DC \div Ef$$

где: *CER* — соотношение затрат и эффективности (англ. *cost-effectiveness ratio*);  
*DC* — прямые медицинские затраты (англ. *direct cost*);  
*Eff* — эффективность, выраженная в количестве больных (%), у которых достигнут уровень  $HbA_{1c} < 7\%$ .

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 эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [23] (табл. 4).

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа [23]

Сердечно-сосудистое заболевание	Частота встречаемости (%)
Артериальная гипертензия	69,1
Нарушения сердечного ритма	29,4
Стенокардия	27,3
Хроническая сердечная недостаточность	16,3
Инфаркт миокарда	10,2
Инсульт	7,0

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

МНН	Торговое наименование, форма выпуска	Стоимость упаковки по ГРЛС* (руб.)	Стоимость упаковки с ТН и НДС** (руб.)	Стоимость ЕД (руб.)	Примечание
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл, 3 мл, №3	3 654,00	4 783,08	5,31	Средняя стоимость 1 ЕД по гларгину 4,65 руб.***
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл, 3 мл, №3	2 916,00	3 589,30	3,99	
Инсулин деглудек (иДег)	Тресиба® ФлексТач®, 100 ЕД/мл, 3 мл, №5	3 762,43	4 631,18	3,09	
Инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп)	Райзодег® ФлексТач®, 100 ЕД/мл, 3 мл, №5	2 628,69	3 235,65	2,16	

Примечания: \* ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; \*\* НДС — налог на добавленную стоимость, ТН — регулируемая оптовая надбавка; \*\*\* Получено делением суммы стоимости за ЕД пополам.

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5). Частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) при инфаркте миокарда составляет 75 %, в связи с чем средневзвешенные затраты на лечение инфаркта миокар-

да составят 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) на 2020 г. составляет 34 713,70 руб. [24].

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ [29]

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

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение  $HbA_{1c} < 7\%$  позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [25]. 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 эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, 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. [26]. 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 препараты сравнения и лечение ССС (прямые медицинские затраты);
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские

затраты), и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

### Результаты

В результате ряда непрямых сравнений клинической эффективности иГлаЛикси с иДег и иДегАсп, проведённых через общий препарат сравнения — иГла — и основанного на вычислении ОШ, исходя из соотношения числа пациентов, достигших или не достигших целевого уровня  $HbA_{1c}$  в течение 26 недель наблюдения (табл. 1), были получены следующие результаты (табл. 6).

Вероятность достижения целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  при применении иГлаЛикси достоверно выше, чем при использовании препаратов сравнения независимо от того, получали или не получали они инсулин до назначения иГлаЛикси, иДег или иДегАсп. Иными словами, полученные в непрямом сравнении результаты свидетельствуют о более высокой прогнозной эффективности иГлаЛикси по сравнению с «семейством» иДег.

Расчёт эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла произведён на основании данных клинических исследований. Для группы 1 эффективность иГлаЛикси была достоверно выше, чем при применении иГла — 73,7 и 59,4 %, соответственно, следовательно, отличия составили 14,3 % по итогам 26-недельного лечения СД 2. При этом суточные дозировки были 29 ЕД по гларгину и 55 ЕД, соответственно.

Для больных, получавших инсулины ранее, различия в эффекте были ещё более существенными — 62 и 33 %, соответственно, при суточных дозах 44 ЕД по гларгину для иГлаЛикси и 66 ЕД для иГла. Соответственно, коэффициент для 1 % эффекта для «наивных» пациентов при использовании иГлаЛикси — 39,34 ЕД (29ЕД/0,737), а иГла — 92,59 ЕД (55 ЕД/0,594), а соотношение при заданной эффективности — 0,424 (39,34/92,59). При построении матрицы анализа чув-

Таблица 6

#### Результаты непрямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин + ликсисенатид с инсулином деглудек и инсулином деглудек + инсулин аспарт с указанием дозировок

Препараты сравнения		Направление сравнения препаратов	Группа 1			Группа 2		
препарат №1	препарат №2		ОШ	95 % ДИ	дозы* препарат 1/препарат 2 (ЕД/сут)	ОШ	95 % ДИ	дозы* (ЕД/сут)
иГлаЛикси	иГла	№1 → №2	1,92	(1,46;2,53)	29/55	6,19	(4,05;9,46)	44/66
иГла	иДег	№1 → №2	1,16	(0,80;1,68)	49/40,6	1,15	(0,79;1,67)	48/40
иГла	иДегАсп	№1 → №2	1,92	(1,46;2,53)	29/28	0,86	(0,59;1,25)	60/60
иГлаЛикси	иДег	№1 → №2	2,23	(1,40;3,53)	17,8/40,6	3,34	(2,06;5,40)	12,2/40,6
иГлаЛикси	иДегАсп	№1 → №2	1,90	(1,23;2,95)	8,2/28	2,49	(1,54;4,04)	27,6/60

Примечание: \* — дозировки иГлаЛикси представлены как эквивалентные и рассчитаны согласно анализу чувствительности с изменением эффективности, иГла и повышением, соответственно, до уровня эффективности иГлаЛикси; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ствительности и искусственном уравнивании эффекта иГла (увеличение эффекта на 15 %) с эффектом иГлаЛикси (статичное положение), коэффициент эквивалентности дозировок иГлаЛикси и иГла составил 0,361. Для больных группы 2 эффективность иГлаЛикси была также достоверно выше в сравнении с иГла (62 и 33 %, соответственно) при дозировках 44 ЕД/сут по гларгину и 66 ЕД/сут для иГла. Разница в эффекте составила почти 30 %, на эту же величину в анализе чувствительности была искусственно увеличена эффективность иГла. При этом коэффициент эквивалентности дозировок для иГлаЛикси и иГла, рассчитанный способом, представленным выше, составил 0,296, закономерно подтверждающий, что для увеличения эффекта иГла необходимо повышение его дозировки, что ведёт к увеличению разрыва с таковой иГлаЛикси. Этот показатель означает, что при непрямом сравнении с иДег или иДегАсп поправка на дозировку иГлаЛикси будет сделана с учётом высчитанных показателей эквивалентности дозировок с иГла. Например, если в прямом сравнении с иДег у иГла дозировка будет 50 ЕД, то эквивалентной дозой для иГлаЛикси будет 14,5 ЕД ( $50 \text{ ЕД} \times 0,29$ ). Расчёт коэффициентов для эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла представлен в табл. 7.

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и не прямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД 2 (табл. 8). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 9 представлены прямые медицинские 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 иГлаЛикси претендует не только на более высокую эффективность по контролю СД 2 в сравнении с иДег и иДегАсп, но и лучшие экономические результаты, несмотря на то, что стоимость 1 ЕД (утилитарная стоимость) по инсулину гларгину у иГлаЛикси выше (табл. 3). Результаты расчётов CER также подтверждают монетарные преимущества иГлаЛикси, поскольку показывают, что для достижения эффекта при его применении в сравнении с препаратами «семейства» деглудека требуются меньшие затраты в обеих группах больных СД 2 (рис. 1).

Таблица 7

Расчётные коэффициенты соотношения дозировок иГлаЛикси и иГла для получения одинаковых параметров эффективности (односторонний анализ чувствительности)

Показатель	Изменение эффективности иГла в группе 1			
	30 %	20 %	15 %	0
Соотношение доз иГлаЛикси/иГла	0,296904	0,337683	0,361221	0,424966
Показатель	Изменение эффективности иГла в группе 2			
	0,248387	0,283871	0,301613	0,354839

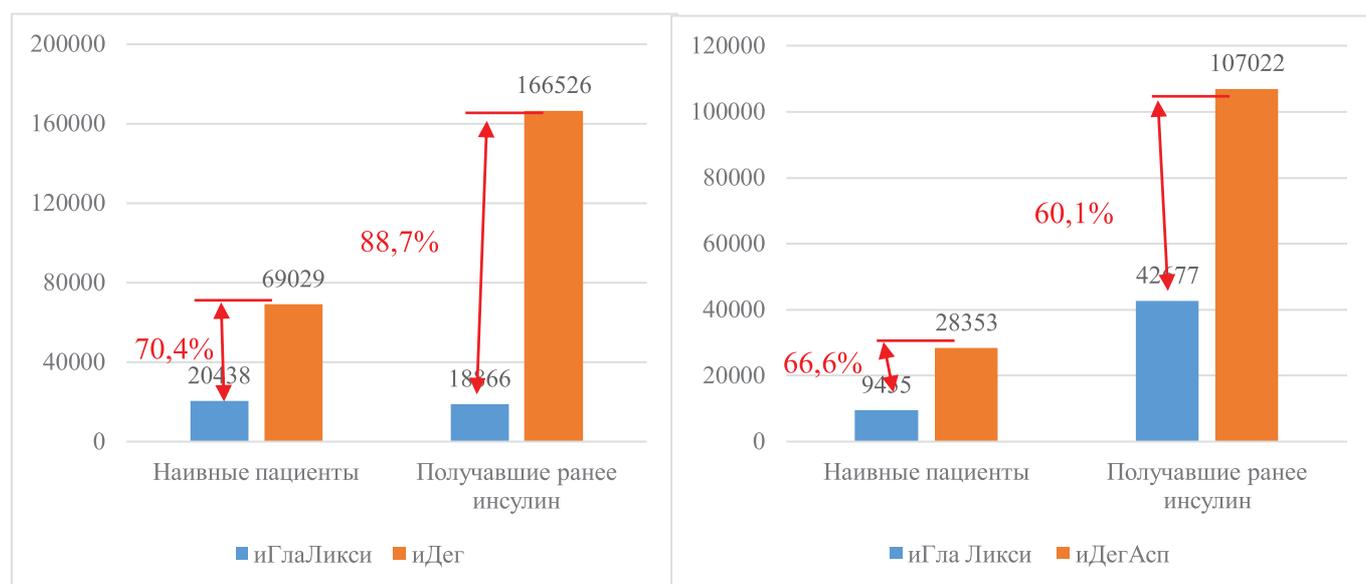


Рис. 1. Соотношение затрат и эффективности в рублях для различных режимов контроля сахарного диабета 2 типа. Примечание: условные обозначения — в тексте.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГлаЛикси перед препаратами иДег и иДегАсп. В качестве примера приводим результаты анализа чувствительности при изменении цен на иГлаЛикси и иДегАсп у «наивных» больных (табл. 10). Он демонстрирует, что только при значимом снижении цен на иДег (до 30 %) при одновременном повышении цен на иГлаЛикси на 20—30 % результаты по сравнительной экономической эффективности рассматриваемых препаратов уравниваются или изменяются.

### Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на непрямах сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП иГлаЛикси и препаратов «семейства» инсулина деглудек — иДег и иДегАсп — показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 с помощью современных препаратов. В ряду рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные клинико-экономические преимущества. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в которых можно было бы сравнить эти препараты в условиях реальной клинической практики как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения ССС. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, может влиять

на результаты непрямого сравнения в некоторой степени.

Тем не менее, понятно, что в настоящее время для эффективного контроля СД 2 есть все возможности, основанные на управлении заболеванием с помощью как аналогов инсулина, так и их фиксированными комбинациями с арГПП-1 и аналогами инсулина ультракороткого действия. Также очевидно, что индивидуализация гипогликемизирующей терапии не останавливается на рассмотренных нами препаратах. Мы проанализировали только один из многочисленных аспектов — клинико-экономический — открывающихся перспектив фармакотерапии СД 2 и предупреждения его сердечно-сосудистых осложнений.

### Ограничения исследования

Непрямое сравнение выполнено на основе результатов клинических исследований, а не реальной практики назначений.

Дозировки иГлаЛикси определены на основе эквивалентности дозировкам иГла и экстраполированы в непрямые сравнения клинической эффективности с иДег и иДегАсп.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дьяков Илья Николаевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

SPIN-код: 1854-0958

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

**Зырянов Сергей Кенсаринович**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

**Dyakov Ilya**

*Corresponding author*

e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

SPIN code: 1854-0958

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

**Zyryanov Sergey**

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

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

Таблица 8

Годичные затраты в зависимости от достижения или не достижения компенсации СД 2 (1 случай, руб.)

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

Таблица 9

Затраты на применение лекарственных препаратов для контроля сахарного диабета 2 типа в течение 26 недель (моделирование, основанное на непрямом сравнении) (руб./пациент трудоспособного возраста)

Тип затрат	Пациент, не получавший инсулин ранее				Пациент, получавший инсулин ранее				Разница							
	ИГЛ	Ликси	ИДег	Разница (%)	ИГЛ	Ликси	ИДег	Разница (%)	ИДегАсп	Разница						
<b>Прямые затраты</b>																
Затраты на препараты	15 063,16	22 841,88	27 410,26	-34,1	10 357,90	27 410,26	-17 052,36	-62,2	6 968,95	10 992,60	-4 023,65	-36,6	23 430,09	23 555,56	-125,48	-0,5
Затраты на лечение осложнений СД 2	26 636,24	30 712,51	32 168,42	-13,3	27 810,75	32 168,42	-4 357,67	-13,5	26 636,24	30 142,80	-3 506,56	-11,6	27 810,75	31 539,11	-3 728,36	-11,8
<b>Суммарно прямые затраты</b>	<b>41 699,39</b>	<b>53 554,39</b>	<b>59 578,68</b>	<b>-22,1</b>	<b>38 168,65</b>	<b>59 578,68</b>	<b>-21 410,03</b>	<b>-35,9</b>	<b>33 605,19</b>	<b>41 135,40</b>	<b>-7 530,21</b>	<b>-18,3</b>	<b>51 240,84</b>	<b>55 094,67</b>	<b>-3 853,83</b>	<b>-7,0</b>
<b>Непрямые затраты</b>																
Оплата временной нетрудоспособности	8 014,08	9 259,49	9 704,31	-13,5	8 372,93	9 704,31	-1 331,39	-13,7	8 014,08	9 085,43	-1 071,35	-11,8	8 372,93	9 512,04	-1 139,11	-12,0
Недополученный ВВП за период временной нетрудоспособности	19 586,04	22 629,77	23 716,89	-13,5	20 463,04	23 716,89	-3 253,85	-13,7	19 586,04	22 204,37	-2 618,33	-11,8	20 463,04	23 246,99	-2 783,94	-12,0
<b>Суммарно непрямые затраты</b>	<b>27 600,12</b>	<b>31 889,27</b>	<b>33 421,21</b>	<b>-13,5</b>	<b>28 835,97</b>	<b>33 421,21</b>	<b>-4 585,24</b>	<b>-13,7</b>	<b>27 600,12</b>	<b>31 289,81</b>	<b>-3 689,68</b>	<b>-11,8</b>	<b>28 835,97</b>	<b>32 759,03</b>	<b>-3 923,06</b>	<b>-12,0</b>
<b>ВСЕГО ЗАТРАТ</b>	<b>69 299,51</b>	<b>85 443,66</b>	<b>92 999,88</b>	<b>-18,9</b>	<b>67 004,62</b>	<b>92 999,88</b>	<b>-25 995,26</b>	<b>-28,0</b>	<b>61 205,31</b>	<b>72 425,20</b>	<b>-11 219,90</b>	<b>-15,5</b>	<b>80 076,81</b>	<b>87 853,70</b>	<b>-7 776,89</b>	<b>-8,9</b>

Таблица 10

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

Изменение цен на иДегАсп	Изменение цен на иГларЛикси						
	-30 %	-20 %	-10 %	0	10 %	20 %	30 %
30 %	-61,0 %	-57,7 %	-53,9 %	-49,3 %	-44,2 %	-39,1 %	-34,1 %
20 %	-57,7 %	-54,2 %	-50,0 %	-45,0 %	-39,6 %	-34,1 %	-28,6 %
10 %	-53,9 %	-50,0 %	-45,5 %	-40,0 %	-34,1 %	-28,1 %	-22,1 %
0	-49,3 %	-45,0 %	-40,0 %	-34,1 %	-27,5 %	-20,9 %	-14,3 %
-10 %	-44,2 %	-39,6 %	-34,1 %	-27,5 %	-20,2 %	-13,0 %	-5,7 %
-20 %	-39,1 %	-34,1 %	-28,1 %	-20,9 %	-13,0 %	-5,0 %	2,9 %
-30 %	-34,1 %	-28,6 %	-22,1 %	-14,3 %	-5,7 %	2,9 %	11,4 %

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii "Sakharniy diabet u vzroslykh". Utverghdeny Minzdravom Rossii. 2019 (In Russ.)]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/970> Ссылка активна на 25.09.2020.

2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №1. — С.30-43. [Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30-43 (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM7784

3. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.4-14. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):4-14. (In Russ.)] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14

4. Шестакова М.В., Колбин А.С., Карпов О.И. и др. Экономическая ценность определения гликированного гемоглобина для диагностики сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т.22. — №6. — С.500-510. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI et al. An economic value of the glycated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):504-514. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12205

5. Hua X, Wai-Chun TL, Palmer A et al. How consistent is the relationship between improved glucose control and modelled health outcomes for people with type 2 diabetes mellitus? A systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(3):319-329 DOI: 10.1007/s40273-016-0466-0

6. Gonzalvo JD. Introduction to basal insulin therapy: clinical management of diabetes. *Am J Manag Care*. 2018;24(6 Suppl):S87-S92.

7. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2012. — №2. — С.13-21. [Ametov AS, Belousov DYU Pharmacoeconomic of insulin glargine in diabetes mellitus type 2 insulinization optimization. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2012;(2):13-21 (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/159>. Ссылка активна на 25.09.2020

8. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.13-22. [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barikina IN et al. Economic evaluation of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide in Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(3):13-22. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10079

9. Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., и др. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.25-35. [Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE et al. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya*

*Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(2):25-35. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070

10. Vargas-Uricoechea H, Frias JP. Efficacy and safety of the second generation basal insulin analogs in type 2 diabetes mellitus: A critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2126-2141. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.001

11. Frias JP, Dex T, Roberts M, Kaplan A. A Review of the safety and adverse event profile of the fixed-ratio combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):21-33. DOI: 10.1007/s13300-018-0547-5

12. 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;147:157-165. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024

13. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J et al. Propensity-score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio insulin glargine 100 U and lixisenatide (iGlarLixi) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2821-2829. DOI: 10.1111/dom.13462

14. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, versus Insulin Glargine and Lixisenatide monocomponents in Type 2 Diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O Randomized Trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):809]. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917

15. 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

16. 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;15:826-832.

17. 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):180-188. DOI: 10.1111/dme.13125

18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) <https://www.cadth.ca/> обращение к ресурсу 11.09.2020.

19. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2017. — 32с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepryamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii; 2017. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamykh-sravneniy-LP-2017-g..pdf> Ссылка активна на 11.09.2020.

20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых 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. Karпов. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).].
21. 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.
22. 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 zhiznenno 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.
23. 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 ФОР-САЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. 2016;19(6):443-456. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY. 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):403-419. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM9278
24. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [Decree 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 01.09.2020.
25. Chen S, Hou X, Zhou X et al. The long-term effectiveness of metabolic control on cardiovascular disease in patients with diabetes in a real-world health care setting — A prospective diabetes management study. *Prim Care Diabetes*. 2019pii: S1751-9918(19)30004-X. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.09.006
26. 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'noj sluzhby gosudarstvennoj 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](https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries). Ссылка активна на 11.08.2020.

# Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме

Крысанов И.С.<sup>1,2,3</sup>, Крысанова В.С.<sup>1,4,5</sup>, Ермакова В.Ю.<sup>1,2,4</sup>

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

<sup>2</sup> — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Россия, Москва

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

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

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

**Аннотация.** Введение. Бронхиальная астма (БА), особенно имеющая тяжёлое течение (ТБА), является одним из наиболее социально значимых хронических заболеваний, требующим серьёзных экономических ресурсов здравоохранения и уменьшающим внутренний валовой продукт (ВВП). В последнее время ситуация с лекарственным лечением существенно улучшилась в связи с внедрением современных эффективных генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП), уменьшающих частоту обострений ТБА и улучшающих функции лёгких — дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба. Сравнительный клинико-экономический анализ применения этих препаратов при ТБА позволяет выбрать оптимальные технологии лечения. *Материал и методы.* На основании непрямого сравнения клинической эффективности по влиянию ГИБП на частоту ежегодных обострений ТБА (средневзвешенное количество предупреждённых обострений для дупилумаба в дозировке 200 мг — 0,41, для меполизумаба — 0,26, для реслизумаба — 0,22, для бенрализумаба — 0,16) произведён расчёт прямых и непрямых затрат для каждой технологии, а также рассчитан параметр «стоимость—эффект». Учтены стоимость препаратов с учётом оптовой надбавки и НДС, расходы на их введение, госпитализации с учётом КСГ и тарифов ОМС, амбулаторное наблюдение, выплаты вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности. Выполнен анализ чувствительности к изменению входных параметров. *Результаты.* Прямые ежегодные расчётные расходы составили для дупилумаба — 834 970 руб./пациент, для меполизумаба — 935 931 руб./пациент, для реслизумаба — 1 582 577 руб./пациент, для бенрализумаба — 1 224 786 руб./пациент. Наименьшие непрямые затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба (64 360,11 руб.), наибольшие — с применением бенрализумаба (66 076,21 руб.). Наибольшая доля в структуре непрямых затрат приходится на потери ВВП в результате инвалидизации. Суммарные затраты были больше при применении меполизумаба на 11,3 %, реслизумаба на 82,9 %, бенрализумаба на 43,4 % в сравнении с дупилумабом. Показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения для дупилумаба на 73 % меньше по сравнению с бенрализумабом, на 71 % — с реслизумабом, на 42 % — с меполизумабом. Анализ чувствительности к изменению стоимости технологий подтвердил устойчивость полученных результатов. *Заключение.* Применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потенциально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует большую эффективность при меньших затратах.

**Ключевые слова:** дупилумаб; меполизумаб; реслизумаб; бенрализумаб; бронхиальная астма; клинико-экономический анализ; не прямое сравнение

## Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26

## The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma

Krysanov IS<sup>1,2,3</sup>, Krysanova VS<sup>1,4,5</sup>, Ermakova VYu<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

<sup>2</sup> — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Russia, Moscow

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

<sup>4</sup> — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow

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

**Abstract.** *Background.* Severe Asthma is a most social important chronic illness due to highest expenditures of Health Care System for control and treatment of exacerbations and decreasing of GDP. Situation with modern treatment is better now because biologic drugs have introduced into real practice. Biologic drugs — dupilumab, mepolizumab, reslizumab and benralizumab — decrease annual exacerbation rate of severe asthma as well as improve a lung function. Comparison of clinical-economic analyses of biologic drugs usage can help choose an optimal treatment technology of severe asthma. *Materials and methods.* Calculation of direct and indirect costs of treatment based of indirect treatment comparison of biologic drugs in severe asthma has been performed. Weighted average annual number of exacerbations prevention was chosen as efficacy criteria and their were for dupilumab 200 mg — 0,41, 0,26 for mepolizumab, 0,22 for reslizumab, 0,16 — for benralizumab. Cost-effective ratios were calculated, and sensitivity analysis has been performed for results confirmation. *Results.* Direct annual costs were less for dupilumab treatment — 834 970 RUR/patient/year. Same costs for others biologicals were: for mepolizumab — 935 931 RUR, for reslizumab — 1 582 577 RUR/patient/year, for benralizumab — 1 224 786 RUR/patient/year. Dupilumab has demonstrated less indirect costs in severe asthma patients. Disability is a major contributor of GDP loss. Total expenditures were higher in mepolizumab (on 11,3 %), in reslizumab (on 82,9 %), in benralizumab (on 43,4 %) in compare with the same parameter for dupilumab. Sensitivity analysis has confirmed a stability results calculated in different scenarios. *Conclusion.* Dupilumab 200 mg in severe asthma is an preference alternative in the treatment compare with other biologics because it has better efficacy and less annual costs.

**Keywords:** dupilumab; mepolizumab; reslizumab; benralizumab; asthma; clinical-economic analysis; indirect treatment comparison

**For citation:**

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(5):15-26. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26

## Введение

Бронхиальная астма (БА), особенно имеющая тяжёлое течение (ТБА), является одним из наиболее социально значимых хронических заболеваний, требующим серьёзных экономических ресурсов здравоохранения и уменьшающим внутренний валовый продукт (ВВП) [1]. Расходы могут значительно возрастать при одновременном наличии нескольких патологий, например, при сочетании ТБА и атопического дерматита [2]. По социально-экономическому бремени с учётом потерянных лет жизни БА занимает 28-е высокое место среди всех заболеваний [3, 4]. Существенная часть больных (20—30 %) с трудными для терапии фенотипами БА могут быть рефрактерны к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [5, 6]. Около 20—30 % нуждаются в госпитализации, около 4 % больных — в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и 5 % требуется искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) [7].

Как известно, согласно международным и российским рекомендациям, терапия БА происходит ступенчато [5, 6]. Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно. К этой группе лекарственных препаратов относятся ингаляционные и системные пероральные глюкокортикостероиды (иГКС, пГКС), антилейкотриеновые препараты, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (ДДБА) в комбинации с иГКС и др. Особое место стали занимать высокоэффективные «таргетные препараты» (моноклональные антитела к иммуноглобулину E (анти-IgE) — омализумаб; к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4

(анти-ИЛ-4Ra), ингибирующие передачу сигналов от ИЛ-13 и ИЛ-4 — дупилумаб, к ИЛ-5 или его рецептору (анти-ИЛ-5/5R) — реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб. Их объединяют в группу генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Дупилумаб рекомендован в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом (дозировка 200 мг, может быть увеличена до 300 мг) или у пациентов с гормональнозависимой БА, получающих пГКС (дозировка 300 мг), а также при атопическом дерматите среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов от 6 лет и старше (дозировка 200/300 мг) при недостаточном ответе на терапию топическими препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, и в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжёлым хроническим полипозным риносинуситом (дозировка 300 мг) [8].

Все вышеперечисленные ГИБП снижают частоту обострений ТБА, уменьшая общие расходы и позитивно влияя на социально-экономическое бремя БА [9—12]. Недавно была сделана оценка затрат системы обязательного медицинского страхования (ОМС) при применении этих препаратов с учётом соответствующих клинко-статистических групп (КСГ) для введения в стационарных условиях без учёта стоимости самих ГИБП [13]. Реальная практика, безусловно, может отличаться от этого варианта организации медицинской помощи, поскольку препараты для подкожного введения необязательно будут применяться только в стационаре, что в большей степени относится к дупилумабу, который может вводиться больным самостоятельно [8]. Кроме

того, нельзя не принимать во внимание данные по сравнительной клинической эффективности ГИБП, а между тем известно, что такие различия существуют и отражаются на общих затратах [1, 11].

Сейчас стало возможным на основе непрямого сравнительного анализа получить данные о влиянии дупилумаба на частоту обострений в сравнении с меполизумабом, реслизумабом и бенрализумабом [14]. Авторами были выделены сопоставимые группы больных, получавших ГИБП, по половозрастному признаку, частоте обострений ТБА, фенотипам БА, лабораторным признакам и др. на основе качественно выполненных клинических исследований (табл. 1). Для дупилумаба это исследования DRI и QUEST [15, 16], для меполизумаба — DREAM, MENSA, MUSCA [17—19], для реслизумаба — исследование BREATH [20], для бенрализумаба — исследования CALIMA и SIROCCO [21, 22]. При этом сравнение было произведено для групп больных ТБА, не получающих пГКС, поскольку меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб не имеют показаний к применению у этой группы пациентов, поэтому отдельно проводилось сравнение дупилумаба в дозе 200 мг, который применяется у таких больных. Хотя, согласно инструкции по применению, дупилумаб в дозе 300 мг также может назначаться пациентам, не получающим пГКС, в случае необходимости по решению врача [8].

Непрямое сравнение через общий компаратор — плацебо — в сопоставимых группах пациентов с использованием методики Бушера [23] демонстрирует статистически значимое преимущество дупилумаба в отношении частоты ежегодных обострений по сравнению с вышеназванными препаратами [14]. Так, частота ежегодных обострений при применении дупилумаба меньше, чем при применении реслизумаба, меполизумаба или бенрализумаба на 42, 32 и 54 %, соответственно (рис. 1).

В общей структуре заболевания 5—10 % пациентов [24] остаются рефрактерными к стандартной терапии или достигают контроля заболевания только при применении высоких доз иГКС в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и/ или пГКС). Наличие большого количества лекарствен-

ных препаратов является основанием для проведения сравнительной клинико-экономической оценки различных вариантов терапии ТБА с применением новых ГИБП.

**Цель:** провести сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов дупилумаб, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб при ТБА в отечественных условиях.

**Задачи исследования:**

- провести сравнительный клинико-экономический анализ различных вариантов терапии пациентов с ТБА с учётом данных об их эффективности ГИБП на основании непрямого сравнения [14];
- провести анализ прямых (медицинских и немедицинских) и непрямых затрат на терапию пациентов с ТБА;
- провести анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

**Дизайн исследования:** метод клинико-экономического анализа «затраты—эффективность» (CEA — cost-effectiveness analysis).

**Гипотеза исследования:** применение препарата дупилумаб в дозе 200 мг при негормональнозависимой ТБА у взрослых пациентов является клинически эффективной и экономически оправданной медицинской технологией в условиях отечественного здравоохранения.

**Материалы и методы**

Поскольку для всех препаратов, кроме дупилумаба, отсутствует показание «гормональнозависимая ТБА», для корректного сравнения клинической эффективности с реслизумабом, меполизумабом и бенрализумабом были использованы данные по форме выпуска дупилумаба в дозе 200 мг, в которой он может применяться у пациентов, не получающих пГКС. Затраты при ТБА в основном обусловлены

Таблица 1

Подгруппы больных, выделенные для непрямого сравнения эффективности дупилумаба с другими ГИБП

Подгруппы дупилумаба	Режим дозирования иГКС + ДДБА	Уровень эозинофилов крови, кл/мкл	Тяжёлые обострения в прошлом году, количество	Возраст, лет	Число больных из исследования фазы 2b DRI [15] или исследования QUEST [16], число пациентов (%)
Сравнение с реслизумабом	Средние / высокие дозы	≥400	≥1	≥18	DRI 128/465 (27,5) QUEST 556/ 1 902 (29,2)
Сравнение с меполизумабом	Высокие дозы	≥150	≥2	≥12	DRI 112/465 (24,0) QUEST 406/ 1 902 (21,3)
Сравнение с бенрализумабом	Средние / высокие дозы	≥300	≥2	≥12	DRI 100/465 (21,5) QUEST 439/ 1 902 (23,1)

Примечания: иГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; ДДБА – β2-агонисты длительного действия.

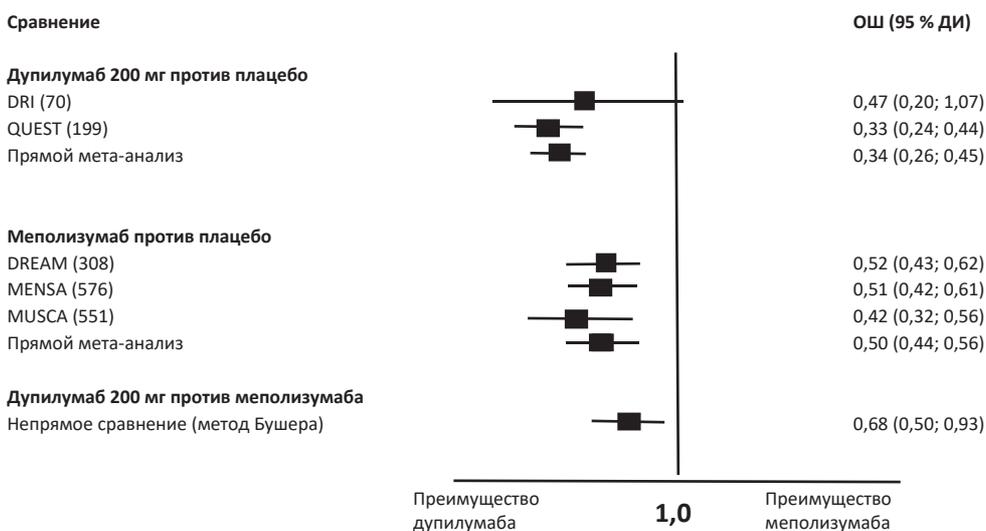
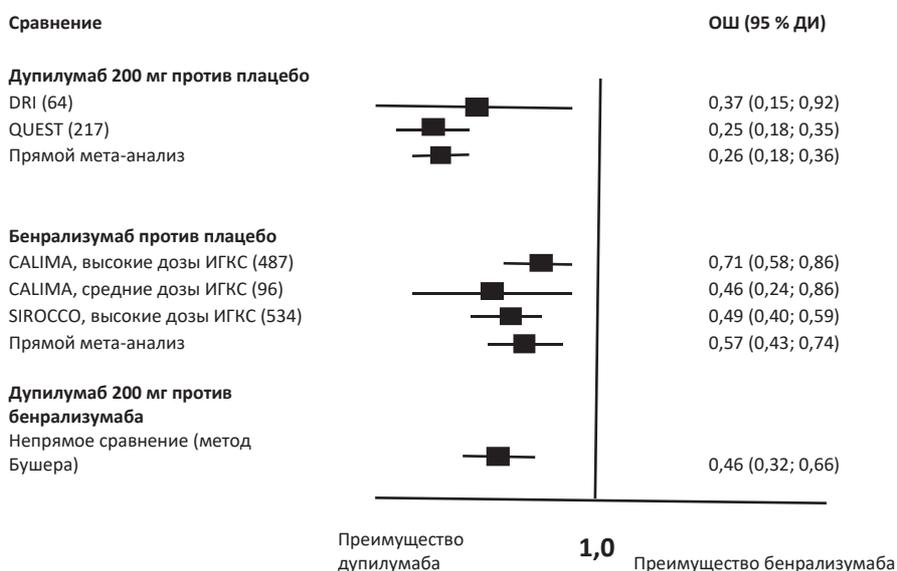
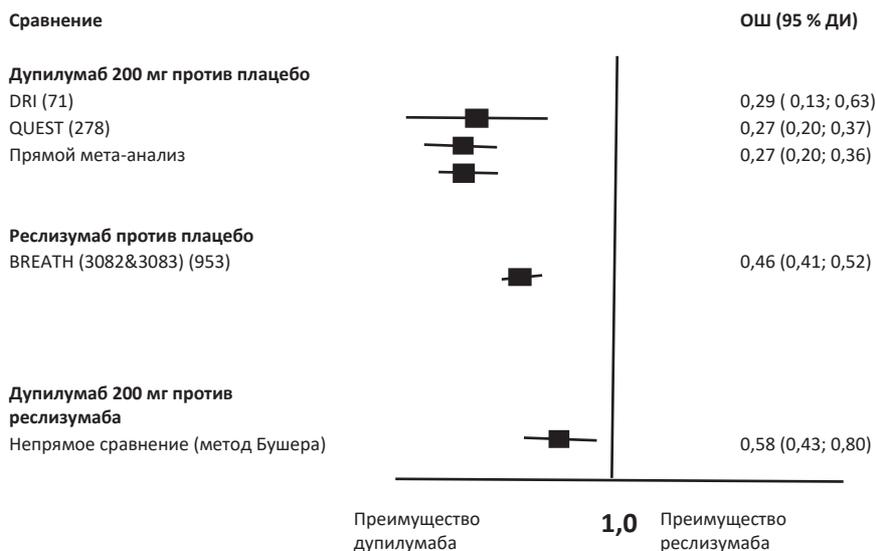


Рис. 1. Результаты непрямого сравнения клинической эффективности (частота ежегодных обострений ТБА) дупилумаба с другими ГИБП [14]

обострениями заболевания, поэтому оценивались ресурсы системы здравоохранения, связанные с лечением обострений ТБА, средняя ежегодная частота которых была определена на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и непрямого сравнительного анализа [14, 16, 25].

Описание допущений модели:

- Вне обострения считалось, что пациенты получают базисную терапию и ГИБП, первое введение которых осуществляется в условиях круглосуточного стационара. Для реслизумаба все последующие введения — в дневном стационаре, для остальных препаратов — в амбулаторно-поликлинических условиях кратнo числу введений в год, за исключением дупилумаба. Согласно инструкции по медицинскому применению, он может вводиться самостоятельно, поэтому считалось, что пациент обращается в поликлинику один раз в 3 месяца для контроля лечения.

Средняя частота и продолжительность оказания медицинской помощи на различных уровнях при обострениях ТБА была определена на основании опубликованных данных [6, 7, 11, 14, 16, 25]. Прямые медицинские затраты включали: затраты на лекарственные препараты (ГИБП и базовую лекарственную терапию), введение препаратов, СМП, лечение в условиях дневного или круглосуточного стационара при обострении ТБА с оказанием при необходимости помощи в условиях ОРИТ. Прямые немедицинские затраты включали: выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ), выплаты пенсий в результате инвалидизации и социальной поддержки инвалидов. Непрямые затраты включали: потери ВВП, связанные со снижением или утратой трудоспособности или преждевременной смертности пациентов с ТБА. Все затраты суммировались для каждой из анализируемых технологий и сравнивались между собой. Далее для каждой медицинской технологии рассчитывался показатель соотношения «затраты—эффективность» по формуле [26]:

$$CER = (DC+IC) / Ef$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) — соотношение «затраты—эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) — прямые затраты; IC (indirect costs) — непрямые затраты; Ef (effectiveness) — эффективность применения медицинской технологии, оцененная по числу предупрежденных обострений ТБА в год.

С учётом режима дозирования для каждого препарата определялось необходимое количество единиц на 1 приём (введение). Для лекарственных препаратов с дозированием, зависящим от массы тела пациента, считалось, что она равна 70—90 кг.

Учитывались следующие варианты применения ГИБП у взрослых:

- дупилумаб — в начальной дозе 400 мг подкожно (2 инъекции по 200 мг), затем по 200 мг подкожно каждые 2 недели;
- меполизумаб — в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели;
- реслизумаб — в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 недели;
- бенрализумаб — в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 недели (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 недель.

Для всех препаратов расчёт стоимости 1 упаковки производился на основании [27], с учётом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки 11,845 % и налога на добавленную стоимость (НДС) [28—30] (табл. 2).

Затраты на базисную терапию пациента с ТБА были рассчитаны нами ранее и составляют 15 959 руб./пациент/год [2]. Затраты на стационарное лечение (введение препарата, лечение обострения) рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного или дневного стационара, согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [31], с учётом Методических рекомендаций [32—34] с учётом коэффициента затратоёмкости (КЗ) для соответствующей КСГ (КСГ st36.003 и КСГ ds36.004), бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005) и болезни органов дыхания (КСГ ds23.001). Для бенрализумаба сделано допущение, что его первое введение также проводится в стационаре, несмотря на то что стоимость самого препарата превышает тариф соответствующей КСГ почти на 27 %. В амбулаторных условиях затраты рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания [31]. Затраты на СМП определялись на основании норматива финансовых затрат на один вызов СМП [31]. Было сделано допущение, что количество вызовов СМП равнялось числу обострений ТБА в течение 1 года.

Все расчёты для стационарной помощи (круглосуточный и дневной стационар) осуществлялись по формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК$$

где: C — средняя стоимость законченного случая госпитализации по тарифам ОМС;  
H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;  
K3 — коэффициент затратоёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации;  
ПК — поправочный коэффициент для базовой ставки норматива финансовых затрат, установленного ПГГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточно стационара — 0,65) [34].

Таблица 2

Варианты ГИБП, анализируемые в исследовании

№ п/п	МНН	ТН	Лек. форма/ дозировка/ упаковка	Предельная цена руб. без НДС	Предельная отпускная цена с учётом НДС и оптовой надбавки, руб.	Режим введения	Количество упаковок на 1 год, уп.	Стоимость препарата на год (руб.)
1	Дупилумаб	Дупиксент	Раствор для подкожного введения, 175 мг/мл, 1,14 мл — шприц с системой защиты иглы (2) — пачка картонная	46 368,00	57 046,32	Подкожно в начальной дозе 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели	13	741 602,16
2	Меполизумаб	Нукала	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг, 1 шт. — флаконы (1) — пачки картонные	52 265,00	64 301,37	Подкожно по 100 мг 1 раз в 4 недели	13	835 917,81
3	Реслизумаб	Синкейро	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 10 мл — флакон (1) — пачка картонная	20 467,08	25 180,55	Внутривенно по 3 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели	39	982 041,45
4	Бенрализумаб	Фазенра	Раствор для подкожного введения, 30 мг/мл, 1 мл — шприцы (1) — пачки картонные	123 752,57	152 252,17	Подкожно по 30 мг 1 раз в 4 недели (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 недель	8	1 218 017,36

Примечания: МНН — международное непатентованное название; НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговое наименование.

Таблица 3

Общая характеристика прямых медицинских затрат, включая нелекарственные

Медицинская услуга	Стоимость, руб.	Источник информации
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 428,60	Программа государственных гарантий, 2020 год
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 414,40	Программа государственных гарантий, 2020 год
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (КСГ st36.003; КЗ=5,35)	120 716,89	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (КСГ ds36.004; КЗ=9,74)	119 535,51	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; КЗ=1,1)	25 045,93	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	11 045,38	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Базовая ставка для круглосуточного стационара	34 713,7	Программа государственных гарантий, 2020 год
Базовая ставка для дневного стационара	20 454,4	Программа государственных гарантий, 2020 год
Доплата за пребывание в ОРИТ в сутки	29 000,00	Программа государственных гарантий, 2020 год

Примечания: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; КЗ — коэффициент затратоёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа; ОМС — обязательное медицинское страхование; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ФФОМС — Федеральный фонд обязательного медицинского страхования.

Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии) представлена в таблице 3.

В анализе были учтены выплаты по листам нетрудоспособности [35, 36]. Средняя продолжительность ВУТ была определена на основании данных регистра больных ТБА [37]. Считалось, что при прохождении стационарного лечения лист нетрудоспособности оформляется в 100 % случаев. Определён средний размер выплаты за один день ВУТ [38]. Средняя заработная плата в 2019 г. в РФ составляла 47 468 руб./мес., или 1 560,6 руб./день. При расчёте выплаты по ВУТ среднюю начисленную зарплату за 2019 г. умножали на расчётное количество дней ВУТ при ТБА. При оценке прямых немедицинских затрат на 1 пациента учитывалась доля трудоспособного населения в 45 % [39]. В случае инвалидности при ТБА, расчёт выплат по инвалидности и социальной поддержке производился с учётом данных регистра ТБА [37].

Расчёт непрямых затрат осуществлялся на один год из расчёта на 1 пациента. Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ и инвалидизации граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали, исходя из количества дней нетрудоспособности за год, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день [40]. В случае инвалидности размер недополученного ВВП рассчитывали на год.

Анализ чувствительности полученных результатов был выполнен при шаге изменения цен на ГИБП до 20 % в сторону уменьшения и увеличения, для показателя эффективности определялся порог, при котором терялось преимущество применения анализируемого препарата (дупилумаба).

### Результаты

Для настоящего исследования в качестве критерия эффективности был рассчитан показатель числа предотвращённых обострений в год, исходя из частоты обострений при применении дупилумаба на основе исследования QUEST [16] и данных непрямого сравнительного анализа [14]. Число госпитализаций было определено на основании числа обострений с учётом частоты госпитализаций, равной 27 % [11], при этом около 4 % больных нуждаются

в госпитализации в ОРИТ. Около 5 % всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и ИВЛ, в случае проведения ИВЛ летальность больных может достигать 9,8 % [7]. Подробные данные представлены в таблице 4.

Результаты анализа «затраты—эффективность» применения различных вариантов ГИБП у взрослых пациентов с ТБА в течение 1 года представлены в таблице 5.

Наименьшие прямые медицинские затраты определены для медицинской технологии с применением дупилумаба, наибольшие — с применением реслизумаба (табл. 5, рис. 2). При этом разница в пользу дупилумаба составляет от 100 961,71 руб. (по сравнению с меполизумабом) до 747 606,75 руб. (по сравнению с реслизумабом). Для всех анализируемых ГИБП наибольшая доля в структуре прямых медицинских затрат приходится на сами препараты (за исключением реслизумаба, для которого стоимость препарата отдельно не оценивалась). Наименьшие прямые немедицинские затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба, наибольшие — с применением бенрализумаба. Наибольшая доля в структуре затрат приходится на выплаты по инвалидности и социальной поддержке. Наименьшие непрямые затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба (64 360,11 руб.), наибольшие — с применением бенрализумаба (66 076,21 руб.). Наибольшая доля в структуре непрямых затрат приходится на потери ВВП в результате инвалидизации.

Показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения для дупилумаба был на 73 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении бенрализумаба, на 71 % меньше — по сравнению с реслизумабом и на 42 % меньше — по сравнению с меполизумабом. При этом, если рассматривать показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения только в отношении прямых медицинских затрат, то препарат дупилумаб будет демонстрировать наименьшие затраты: по сравнению с бенрализумабом меньше на 73 %, с реслизумабом — на 72 % и меполизумабом — на 43 %.

Таким образом, применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потен-

Таблица 4

Результаты анализа показателей эффективности анализируемых ГИБП (в расчёте на 1 пациента)

Показатель	Дупилумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб
Средневзвешенное количество предупреждённых обострений ТБА в год	0,41	0,26	0,22	0,16
Частота госпитализаций	0,12	0,16	0,18	0,19
Частота госпитализаций в ОРИТ	0,005	0,007	0,007	0,008
Летальность	0,00002	0,00003	0,00003	0,00004

Примечания: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ТБА – тяжёлая бронхиальная астма.

Таблица 5

Результаты клинко-экономического анализа применения ГИБП у 1 пациента с ТБА в течение 1 года

Показатель	Дупилумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб
<i>Прямые медицинские затраты</i>				
Затраты на терапию ГИБП, руб.	684 555,82	771 616,42	-	1 065 765,18
Затраты на базисную терапию, руб.	15 959,00	15 959,00	15 959,00	15 959,00
Затраты на 1-е введение ГИБП, руб.	120 716,89	120 716,89	120 716,89	120 716,89
Затраты на последующие введения, руб.	5 657,60	16 972,80	1 434 426,16	9 900,80
Затраты на обострение без госпитализации в круглосуточный стационар, руб.	3 709,04	4 895,93	5 266,83	5 711,92
Затраты на обострение с госпитализацией (без учёта ОРИТ), руб.	2 986,28	3 941,89	4 240,51	4 598,87
Затраты на обострение с госпитализацией (с учётом ОРИТ), руб.	268,50	354,42	381,27	413,49
Затраты на СМП, руб.	1 117,16	1 474,65	1 586,36	1 720,42
<i>Итого, руб.</i>	<i>834 970,28</i>	<i>935 931,99</i>	<i>1 582 577,03</i>	<i>1 224 786,56</i>
<i>Прямые немедицинские затраты</i>				
Оплата ВУТ за время госпитализации, руб.	784,99	1 036,19	1 114,69	1 208,89
Выплаты по инвалидности и социальной поддержке	2 987,79	2 987,79	2 987,79	2 987,79
<i>Итого, руб.</i>	<i>3 772,78</i>	<i>4 023,98</i>	<i>4 102,48</i>	<i>4 196,68</i>
<i>Непрямые затраты</i>				
Недополученный ВВП в результате ВУТ, руб.	3 122,80	4 122,10	4 434,38	4 809,12
Недополученный ВВП в результате инвалидизации, руб.	61 182,14	61 182,14	61 182,14	61 182,14
Недополученный ВВП в результате преждевременной смерти, руб.	55,16	72,81	78,33	84,95
<i>Итого, руб.</i>	<i>64 360,11</i>	<i>65 377,05</i>	<i>65 694,85</i>	<i>66 076,21</i>
<b>Суммарные затраты, руб.</b>	<b>903 103,17</b>	<b>1 005 333,03</b>	<b>1 652 374,36</b>	<b>1 295 059,45</b>
Разница в суммарных затратах по сравнению с дупилумабом (%)		+11,3	+82,9	+43,4
Число предотвращённых обострений на фоне терапии ГИБП	0,41	0,26	0,22	0,16
<b>Коэффициент «затраты-эффект», CER, руб.</b>	<b>2 202 690,67</b>	<b>3 825 468,13</b>	<b>7 621 652,97</b>	<b>8 013 981,73</b>

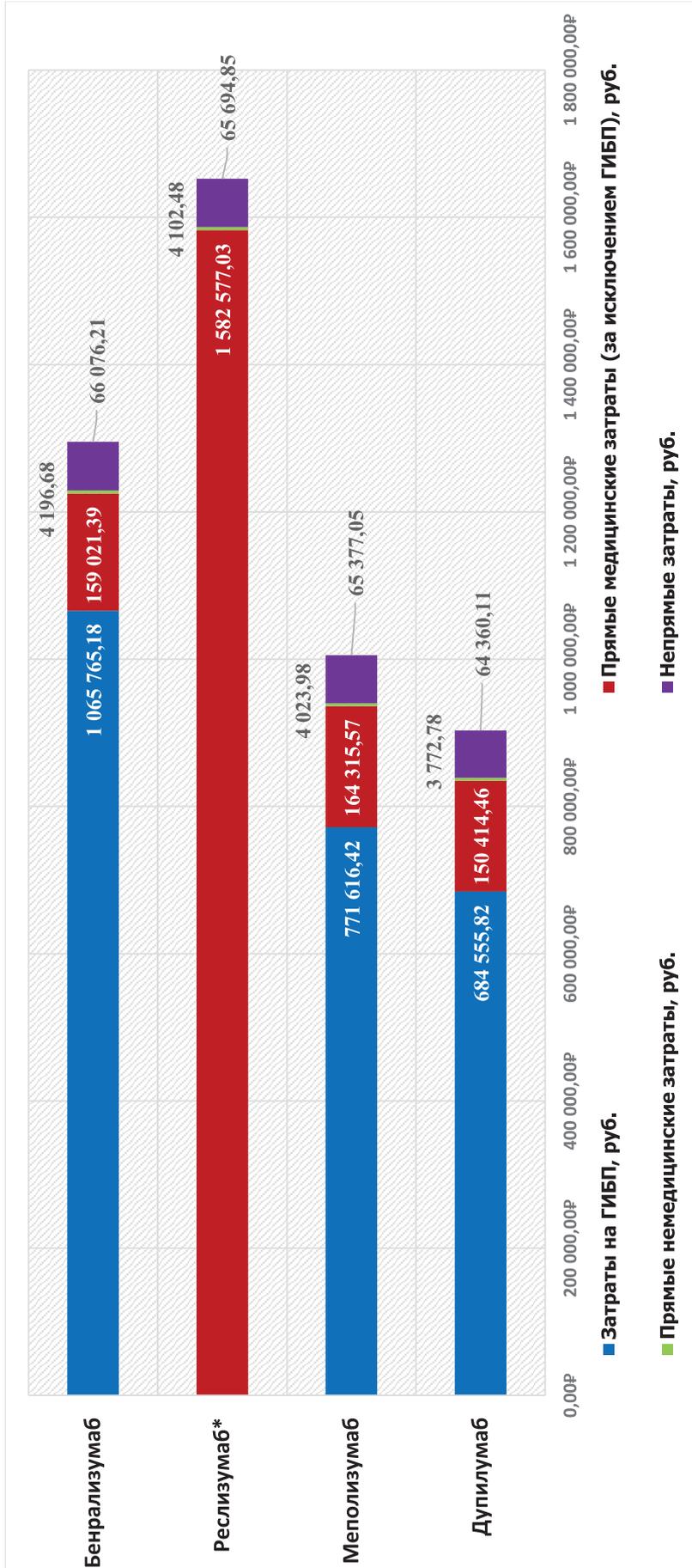
Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ВУТ — временная утрата трудоспособности; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СМП — скорая медицинская помощь.

циально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует более высокую эффективность при более низких затратах.

Анализ чувствительности продемонстрировал, что препарат дупилумаб сохраняет свое экономическое преимущество при снижении эффективности до 43 %, при этом он теряет своё преимущество относительно препарата меполизумаб, но сохраняет — относительно реслизумаба и бенрализумаба. Анализ чувствительности выявил, что увеличение цены лекарственного препарата дупилумаб на 20 % не приводит к потере преимущества в отношении показателя затрат на 1 случай предотвращённого обострения относительно других анализируемых ГИБП.

**Выводы**

- Все ГИБП статистически значимо уменьшают частоту обострений при тяжёлой бронхиальной астме в сравнении со стандартной терапией, однако эффективность у них разная: наиболее выраженным эффектом по данным непрямого сравнительного анализа *Bateman ED et al.* обладает препарат дупилумаб в сопоставимых группах больных — частота ежегодных обострений при применении дупилумаба меньше, чем при применении реслизумаба, меполизумаба или бенрализумаба на 42, 32 и 54 %, соответственно;



ГИБП — генно-инженерный биологический препарат

Рис. 2. Результаты оценки затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту с ТБА в течение 1 года

Примечание: \* — для реслизумаба затраты на сам препарат рассматривались в разделе прямые медицинские затраты, так как введение препарата в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий осуществляется только в условиях стационара (круглосуточного или дневного).

- Дупилумаб имеет экономическое преимущество при тяжёлой бронхиальной астме по общим затратам (прямым и косвенным) на 1 больного в год — на 11 % в сравнении с меполизумабом, на 82 % — в сравнении с реслизумабом и на 43 % — в сравнении с бенрализумабом;
- Показатель затрат на 1 предотвращенный случай обострения для дупилумаба на 73 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении бенрализумаба, на 71 % меньше по сравнению с реслизумабом и на 42 % меньше по сравнению с меполизумабом;
- Проведённый анализ продемонстрировал, что применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потенциально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует большую эффективность при меньших затратах;
- Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению таких исходных параметров, как число предотвращённых обострений и стоимость лекарственной терапии. При изменении данных параметров препарат дупилумаб сохраняет свое экономическое преимущество относительно других анализируемых ГИБП.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов:** Исследование выполнено при поддержке АО «Санофи Россия».

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крысанов Иван Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

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

**Крысанова Вера Сергеевна**

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

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

**Ермакова Виктория Юрьевна**

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

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

**Krysanov Ivan S.**

*Corresponding author*

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

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

**Krysanova Vera S.**

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

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

**Ermakova Viktoriya Yu.**

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Литература / References

1. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.4-12. [Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(3):4-12. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078
2. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.15-26. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):15-26. (In Russ).] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26.
3. Глобальное бремя болезней. Вопросы здравоохранения [Электронный ресурс] Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Global burden of disease. Health issues [Electronic resource] Official website of the world health organization. (In Russ).] Доступно по: [https://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease/ru/](https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/ru/) Ссылка активна на 05.08.2020
4. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 [Internet] [cited 2020 August 16]; Available from: <http://www.globalasthmareport.org/index.html>
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. [Internet] [cited 2020 August 16]; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. 2019. [Clinical Guidelines Bronchial Asthma. Russian Respiratory Society. 2019 (In Russ).] Доступно по: [https://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf). Ссылка активна на 18.08.2020.
7. Kaur BP, Lahewala S, Arora S et al. Asthma: Hospitalization Trends and Predictors of In-Hospital Mortality and Hospitalization Costs in the USA (2001-2010). *International archives of allergy and immunology*. 2015;168(2):71-78. DOI: 10.1159/000441687
8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дупиксент® [Электронный ресурс]. [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Dupixent® [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 21.08.2020.
9. Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // *Пульмонология*. — 2018. — Т.28. — №1. — С.50-60 [Kulikov AYU, Makarova EI, Avdeev SN et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Russian Pulmonology*. 2018;28(1):50-60 (In Russ).] DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60
10. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л., Иванов Д.А., Демко И.В. Клинико-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;1(35):74-85. [Tolkushin AG, Pogudina NL, Ivanov DA, Demko IV. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Severe Eosinophilic Asthma in Adults: Mepolizumab and Omalizumab. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;1(35):74-85. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.074-085
11. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15-24. [Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(2):15-24. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069
12. Рягина В.А., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Организация лекарственного обеспечения пациентов с бронхиальной астмой препаратами моноклональных антител // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019;(4):17-20. [Ryagina VA, Kulikov AYU, Serpik VG, Yagudina RI Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya pacientov bronchialnoy astмой preparatami momoklonalnih antitel. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2019;(4):17-20 (In Russ).]
13. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Затраты на применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии тяжелой бронхиальной астмы в стационарных условиях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;(1):61-69. [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN et al. Cost of the Biologal Therapy for Severe Bronchial Asthma Treatment at Inpatient and Day Care Setting. *Medical technologies. Assessment and Choice*. 2020;(1):61-69 (In Russ).] DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.061-069
14. Bateman ED, Khan AH, Xu Y et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med*. 2020. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105991
15. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
16. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4.
17. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
18. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
19. Albers FC, Papi A, Taillé C et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7
20. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355-66. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
21. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
22. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chané P et al.; SIROCCO study investigators Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
23. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG, Walter SD. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-691.
24. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
25. Castro M, Corren J, Pavord I. D. et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New Engl J*. 2018;378(26):2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
26. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: 2005. (In Russ).]
27. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> Ссылка активна на 05.05.2020
28. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. Сайт Федеральной антимонопольной службы России. [Электронный ре-



# Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Помпе у детей в отечественных условиях

Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Вилум И. А.<sup>1,2</sup>, Балыкина Ю. Е.<sup>2</sup>, Проскурин М. А.<sup>2</sup>, Карпов О. И.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — АО «Санофи Россия», Россия, Москва

**Аннотация.** Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) может быть несвоевременно диагностирована вследствие общности симптоматики с рядом нервно-мышечных заболеваний. Своевременная диагностика заболевания позволяет вовремя назначить ферментозаместительную терапию (ФЗТ) с целью эффективного лечения и предупреждения развития тяжёлых осложнений. Однако скрининговые мероприятия имеют определённую стоимость, поэтому важно определить их клинико-экономическую составляющую. *Материал и методы.* Анализ динамики стоимости БППН при расширении скрининга детей групп риска (миодистрофия Дюшенна, Беккера, полимиозит, врождённые миопатии, спинальная мышечная атрофия) в целях ранней диагностики и своевременного лечения алглукозидазой альфа с позиции общества с использованием восходящего подхода в горизонте 12 мес. — анализ стоимости болезни. Определены прямые медицинские и немедицинские, а также непрямые затраты в случае диагностированной и недиагностированной БППН, произведён расчёт параметра «стоимость—эффект», в качестве критерия эффективности взято количество дней вне оказания медицинской помощи. *Результаты.* Анализ динамики стоимости болезни при своевременной диагностике БППН в группах риска по нервно-мышечным заболеваниям показал, что при охвате целевой популяции своевременной диагностикой на 50 % с учётом стоимости внедрённых диагностических мероприятий затраты снизятся на 10 %, а в случае 100 % охвата скринингом — на 18 % или на более 837 млн руб. в год. Данные изменения в расходах связаны со значительным сокращением нагрузки на амбулаторное и стационарное звенья медицинской помощи. По показателю «стоимость—эффект» применение алглукозидазы альфа при своевременной диагностике БППН экономичнее на 18,1 %. Основными составляющими затрат в группе диагностированных больных с БППН является стоимость ФЗТ, для недиагностированных — издержки на патологические нарушения вследствие прогрессирования БППН и развития осложнений. *Заключение.* Затраты системы здравоохранения ниже в случае внедрения и своевременного применения скрининга на БППН, напротив, увеличение издержек на лечебные и реабилитационные мероприятия у больных с недиагностированным статусом определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе; скрининг; клинико-экономический анализ

## Для цитирования:

Колбин А.С., Вилум И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Помпе у детей в отечественных условиях // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.27-37. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-27-37

## Clinical-economic evaluation of a screening for Pompe disease in children in the local conditions

Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Vilum IA<sup>1,2</sup>, Balikina YuE<sup>2</sup>, Proskurin MA<sup>2</sup>, Karpov OI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

<sup>2</sup> — FSBEI HE “Saint-Petersburg State University”, Russia, St. Petersburg

<sup>3</sup> — JSC «Sanofi Russia», Moscow

**Abstract.** Pompe disease with late onset (PDLO) can't be diagnosed in time due to common symptoms with several neuro-muscular diseases. Screening and diagnostic measures could lead to efficacy enzyme replaced therapy (ERT) with alglucosidase alfa with aim of severe complications prediction. Screening has a nominal cost, so evaluation of it's clinical-economic reason to use is important, especially in the local conditions. *Materials and methods.* Dynamic of expenditures for PDLO in case of screening in kids from risks groups has been performed, including treatment with alglucosidase on time in 12-months horizon — cost of illness. Direct and non-direct costs were calculated in case of diagnostic on time and for non-diagnosed patients, cost-effective ratios were calculated and compared in both cases. *Results.* The analysis showed a 10 % reduction in the total cost per year with 50 % coverage of children at risk group and 18 % (837 mln RUR) — in case of 100 %-coverage with screening on PDLO. These changes in costs are associated with a significant reduction in the burden on outpatient and inpatient care units. Cost-effective ratio in case of early treatment with alglucosidase alfa was less than in non-diagnosed group on 18,1 %. ERT had main cost in diagnosed group, and costs of complications and disability were main in non-diagnosed group. *Conclusion:* Health Care system expenditures are expecting less in case of screening on PDLO in risks groups.

**Keywords:** Pompe disease; screening; clinical-economic analysis

**For citation:**

Kolbin AS, Vilum IA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Clinical-economic evaluation of a screening for Pompe disease in children in the local conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):27-37. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-27-37

## Введение

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным неуклонно прогрессирующим болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. По данным разных авторов, частота встречаемости болезни варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000 и зависит от страны и этнической принадлежности [1, 2]. В России, по данным на 2020 г., БП была диагностирована у 36 человек [3]. При этом, по оценкам специалистов, их число должно быть значительно выше, но отмечаются сложности в постановке диагноза. В связи с клинической вариабельностью больные с БП длительно лечатся и наблюдаются с различными диагнозами у разных специалистов, проблема своевременной диагностики достаточно распространена: время постановки диагноза БП составляет в среднем от 7 до 10 лет [4, 5].

Нами ранее было рассчитано социально-экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом (БППН) [6]. Было показано, что в случае отсутствия лечения с помощью ферментзаместительной терапии (ФЗТ) препаратом алглюкозидаза альфа прямые медицинские затраты вследствие развития осложнений возрастают более, чем на 11 %, а непрямые немедицинские — почти в половину. Проблема социально-экономического бремени БП состоит ещё и в том, что это заболевание вовремя не диагностируется, что во многом объясняется неспецифической клинической картиной БП, характерной для большого перечня нервно-мышечных заболеваний (НМЗ), под «клиническими масками» которых она может скрываться.

Наиболее часто БП «прячется» под масками прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна (одно из самых распространённых НМЗ), миопатий, спинальной мышечной атрофии 5q, миастений. Кроме того, к группе нервно-мышечных заболеваний также относят миопатии (миотонии, нейромиотонию, миоплегию), воспалительные (полимиозит, дерматомиозит, идиопатические воспалительные миопатии) и эндокринные поражения мышц.

Для скрининга на БП используется методика рутинной малоинвазивной диагностики путём измерения активности КАГ в сухом пятне крови [7]. У пациентов с БП выявляют значительное снижение активности фермента (менее 10 % от нормы). По рекомендациям международной группы экспертов, для подтверждения диагноза БП после выявления

снижения активности фермента в образце крови, необходимо провести повторное определение активности фермента в другом образце биоматериала (предпочтительно мышечная ткань, культура кожных фибробластов) или подтвердить биохимический диагноз методами ДНК-диагностики. Рекомендуется всем пациентам со сниженной активностью КАГ проведение молекулярно-генетического анализа гена GAA, с целью подтверждения диагноза БП на молекулярно-генетическом уровне [8, 9].

Выраженность двигательных нарушений, дыхательной недостаточности и других осложнений при своевременной ФЗТ значительно меньше в случае постановки правильного диагноза при той же ФЗТ после длительного срока от дебюта заболевания [10—12]. Применение алглюкозидазы альфа (Майозайм, Санофи) отличается высокой эффективностью при хорошей переносимости [13—15].

В Российской Федерации скрининг на БП не применяется массово, что затрудняет своевременное выявление пациентов. При этом вопрос о поэтапном расширении скрининга новорождённых вошёл в перечень поручений Президента Правительству РФ при обсуждении «Национальной стратегии действий в интересах детей» в ноябре 2016 года. Внедрение скрининга и выявление в группах риска по БППН, к примеру, среди детей с нервно-мышечными заболеваниями, обеспечило бы раннее выявление таких больных, правильное наблюдение и своевременное назначение терапии.

Целью настоящего исследования было определение экономических выгод своевременного (раннего) скрининга на БП у детей групп риска, имеющих схожие по проявлениям НМЗ.

## Материалы и методы

Основным видом анализа выбран метод оценки стоимости болезни. Используя элементы методики утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет (АВБ) [16], проводился анализ динамики стоимости БП при расширении скрининга в целях ранней диагностики и своевременного лечения с позиции общества с использованием восходящего подхода (расчёты на одного пациента экстраполируются на всю популяцию [17]).

**Расчёт стоимости болезни моделируется для следующих групп пациентов:**

- пациенты с БППН разного возраста манифестации с недиагностированным статусом;

- пациенты с БППН разного возраста манифестации со своевременно диагностированным статусом и ФЗТ препаратом Майозайм.

**Прямые медицинские затраты (ПЗ) включали:**

- стоимость медицинской помощи при БППН с недиагностированным и диагностированным, включая неотложную помощь и лечение осложнений;
- стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования в рамках диагностики БППН;
- стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.).

**Косвенные (непрямые) затраты (НЗ) включали:**

- недополученный доход одного из родителей пациента в связи с временной нетрудоспособностью по причине болезни ребёнка (с инвалидностью и без);
- затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности по причине болезни ребёнка и его инвалидности;
- определение недополученного валового продукта (ВВП).

Затраты на лечение были оценены на основании Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) [18], на основании «Расшифровки групп КС» на 2020 г. (ГТС) [19], Государственного реестра предельных отпускных цен [20], «ФАРМ-ИНДЕКС» [21] и других источников [22—24]. В качестве критерия эффективности использовали расчётный показатель эффективности «дни вне лечения», который отражает количество дней в год, которые больной был «свободен» от оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях.

**Стоимость ведения пациентов с БППН с недиагностированным статусом в течение 12 месяцев**

*1. Стоимость медицинской помощи при дистрофинопатии (миодистрофии Дюшенна, Беккера, МДД/МДБ)*

Предполагалось, что пациент получал медицинскую помощь в полном объёме [25—27]. Диагностика: молекулярно-генетическое исследование мутаций пациентам с подозрением на МДД/МДБ с целью подтверждения диагноза: DMD, делеции и дупликации экзонов 1—10, 21—30, 41—50, 61—70. Стоимость — 20 300,00 руб. [28]. Амбулаторные посещения предусматривались 1 раз в 4 месяца (не менее 3 раз в год) — стоимостью 14 14,40 руб. Лабораторная диа-

гностика в амбулаторных условиях, направленная на выявление соматических нарушений при МДД/МДБ проводилась не менее 2 раз в год стоимостью 2 048,70 руб. Госпитализация 1 раз в год в рамках комплексного обследования ребёнка (ЭКГ, ЭХО, МРТ и др.), для проведения коррекции терапии и сопроводительной терапии код МКБ-10 G71.0 Мышечная дистрофия, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 80 дней [18, 19, 29—31]. Реабилитационные мероприятия в условиях стационара 1 раз в год КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 17 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений стоимостью 272,90 руб./посещение. Вероятности развития для тех или иных осложнений ГКС определены по данным литературы [32].

*2. Стоимость медицинской помощи при полимиозите*

Ведение больных подразумевает амбулаторный приём ревматолога 1 раз в месяц стоимостью 1 414,40 руб., лабораторное обследование от 1 раза в месяц стоимостью 2 048,70 руб. Рекомендована плановая госпитализация 2 раза в год, в соответствии с ПГГ [18] стоимость 164 563,00 руб. Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 28 дней [31]. Реабилитационные мероприятия в условиях стационара 1 раз в год код МКБ-10 M.33 Ювенильный дерматомиозит, КСГ — st24.001, КЗ — 1,78, длительность 14 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

*3. Стоимость медицинской помощи при врождённых и вторичных миопатиях*

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование на панелях «Мышечные дистрофии не-синдромальные врождённые прогрессирующие» / «Миопатии немалиновые» / «Нервно-мышечные заболевания». Стоимость — 27 990,00 руб. [33]. Амбулаторный приём невролога или педиатра 1 раз в месяц стоимостью 1 414,40 руб., лабораторное обследование от 1 раза в месяц стоимостью 2 048,70 руб. Однократно предполагалась госпитализация стоимостью 220 296,00 руб. [18] Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 60 дней [30]. Стоимость второй госпитализации для проведения симптоматической терапии и сопроводительного лечения код МКБ-10 G71.2 Врождённые миопатии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 60 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия предусмотрены в условиях настоящего моделирования в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

*4. Стоимость медицинской помощи при спинальных мышечных атрофиях*

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 пациентам с подо-

зрением на СМА 5q. Стоимость — 14 570,00 руб. и 29 650,00 руб., соответственно. Хирургическое лечение пациентов со СМА 5q — корректирующее вмешательство на позвоночнике [34]. Рекомендована плановая госпитализация 2 раза в год. Однократно предполагалась госпитализация в соответствии с ПГГ [18] стоимостью 220 296,00 руб. Продолжительность госпитализации пациента в стационаре — 60 дней [31]. Стоимость второй госпитализации для проведения симптоматической терапии и сопроводительного лечения код МКБ-10 12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 60 дней [18, 19].

Реабилитационные мероприятия 2 раза в год в условиях стационара, продолжительностью 2 недели МКБ-10 12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии, КСГ — st36.002, КЗ — 3,5, длительность 17 дней [18, 19]. Реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях 2 раза в год по 10 посещений.

**5. Стоимость медицинской помощи при болезни нервно-мышечной передачи**

При диагнозе G70.0 — Myasthenia gravis или G70.2 — Врождённая или приобретённая миастения рекомендованы различные методы лечения и реабилитации [35, 36] показано комплексное обследование в условиях специализированного круглосуточного/дневного стационара со средней продолжительностью госпитализации — 21 день. Стоимость сформирована по коду МКБ-10, КСГ — st15.007, КЗ — 1,02 [18, 19]. Также для проведения и подбора поддерживающей терапии предполагалась госпитализация по КСГ — st36.001, КЗ — 4,32, длительностью 80 дней [18, 19]. Предусмотрено проведение курсов реабилитационной терапии сроком не менее 21 дней не менее 2 раз в год КСГ — st15.007, КЗ — 1,02. В ряде случаев показано удаление вилочковой железы, код услуги A16.06.018, КСГ st31.007 Операции на органах кроветворения и иммунной системы (уровень 2), КЗ — 1,83, длительностью 80 дней.

**Стоимость ведения пациентов в течение 12 месяцев при лечении алглюкозидазой альфа**

Определяли затраты на: изучение активности фермента алглюкозидазы альфа и генетической ди-

агностики — однократно при скрининге у больных с двигательными нарушениями из группы риска; ЛП и сопроводительной медицинской помощи для введения ЛП; обследования 2 раза в год в условиях стационара [37]; реабилитационные мероприятия и поддерживающую терапию. Стоимость определения активности фермента алглюкозидазы альфа и генетической диагностики: 2 050,00 руб., 22 200,00 руб., соответственно (2 разных входных изменяемых параметров в модели). Стоимость патогенетической ФЗТ представлена в табл. 1.

Стоимость смоделирована в соответствии с кодом МКБ E74.0 на основании КСГ для дневных стационаров ds11.002 Болезни накопления гликогена с КЗ — 1,36, длительность госпитализации 1 день [18, 19]. Стоимость комплексного обследования для детей, получающих ФЗТ, в условиях стационара (2 раза в год) оценивалась на основании КСГ st35.008, КЗ — 1,16, длительность госпитализации 9 дней. Затраты на реабилитационные мероприятия сформированы на основании КСГ st35.008 с КЗ — 1,16, длительность госпитализации 9 дней [18, 19], регулярность — 2 раза в год.

**Стоимость изделий медицинского назначения**

Показано использование дополнительных медицинских изделий при нарушении двигательных функций (кресла-каталки, ходунки, трости), при дыхательной недостаточности показана респираторная поддержка [38, 39]. Стоимость определена на основе данных Единой информационной системы в сфере закупок — среднее арифметическое между ценой за единицу товара в 2019—2020 гг. [22]. В случае прогрессирования с необходимостью перевода больного на инвазивную ИВЛ, предполагалось, что пациент с БППН с декомпенсацией госпитализируется в рамках тарифа по КСГ st36.008 «Интенсивная терапия пациентов с нейрогенными нарушениями жизненно важных функций, нуждающихся в их длительном искусственном замещении», КЗ — 18,15 [18, 19]. Общая длительность госпитализации 30 дней. Пациенту необходима постоянная инвазивная ИВЛ [6, 40].

Выплата пособий по временной нетрудоспособности для родителей детей с БППН без инвалидности по доле пациентов, не нуждающихся в дополнительных устройствах для обеспечения дыхательной и двигательной деятельности [39]. Затраты ФСС

Таблица 1

**Расчёт стоимости алглюкозидазы альфа при БППН**

Группа пациентов, возраст, лет	Дозовый режим	Масса тела, кг [4]	Стоимость за 1 мг, руб.	Стоимость на введение, руб.	Стоимость терапии в год, руб.
1 — 4	20 мг/кг каждые 2 недели	13,10	917,78	240 458,36	6 251 917,36
5 — 9		23,20		425 849,92	11 072 097,92
10 — 14		44,50		816 824,20	21 237 429,20
15 — 18		58,50		1 073 802,60	27 918 867,60

на выплату пособий по инвалидности и пособий по уходу за лицами с инвалидностью [41]: размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») составляет 12 432,44 руб. в месяц. Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категорий 2-я группа) составляет 10 567,73 руб. в месяц. Размер пособия, предусмотренного родителям по уходу за ребенком-инвалидом, составляет 10 000,00 руб. в месяц.

Стоимость недополученного ВВП учитывали для родителей детей с БППН без инвалидности, для родителей ребенка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним. Стоимость ВВП на 07.04.2020 г. за 2019 г. в РФ на душу населения составила 2 249 274,18 руб. [42]. Вклад одного рабочего дня в ВВП на душу населения составил 9 106,37 руб.

Использовалась следующая формула:

**Недополученный доход = число дней нетрудоспособности × заработная плата в день – размер выплат ФСС**

#### **Анализ динамики стоимости болезни при внедрении скрининга**

Целью расширения скрининга на БППН является уменьшение доли пациентов с тяжёлыми дыхательными и двигательными нарушениями из-за отсутствия необходимой ФЗТ. Настоящее исследование предусматривает следующие варианты моделирования:

- 1 вариант: увеличение охвата больных из групп риска в первый год до 50 %.
- 2 вариант: увеличение охвата больных из групп риска в первый год до 100 %.

Предусматривалось проведение анализа чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели АВБ: колебаниям численности целевой популяции пациентов, цен на рассматриваемый ЛП.

#### **Результаты**

В основном сценарии была оценена стоимость подходов к лечению пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные затраты при применении рассматриваемых технологий. Для всех оцениваемых подходов к ведению пациентов временной горизонт моделирования составлял 1 год.

Общие затраты на одного ребенка с недиагностированной БППН были равны 4 936 149 руб. (рис. 1). Общие прямые медицинские затраты составили 2 298 739 руб., при этом основная часть прямых затрат в данной группе пациентов приходилась на терапию, связанную с прогрессированием заболевания. Непрямые затраты были равны 2 637 409 руб., основная составляющая — недополученный ВВП,

достигавший 2 074 242 руб. в результате необходимости ухода родителями за ребёнком. Таким образом, при рассмотрении затрат на указные популяции детей, ведение пациентов без проведённого скрининга с недиагностированной БППН в год было дороже на 1 360 971 руб. в части прямых затрат и 2 225 056 руб. — в рамках не прямых затрат. Для пациентов с БППН детского возраста со своевременно диагностированным статусом в результате внедрения и проведения скрининга суммарные затраты на одного пациента закономерно возрастали до 17 748 727,68 руб. с учётом стоимости ФЗТ.

Отдельного внимания заслуживает динамика не прямых затрат: при внедрении и проведении скрининга на БППН наблюдается значительное снижение не прямых затрат. При рассмотрении детской популяции такие не прямые издержки были ниже в 6,4 раза и составили 412 353 руб. в расчёте на одного пациента.

Рассчитан показатель эффективности «дни вне лечения» (рис. 2).

При своевременном выявлении заболевания и назначении алглюкозидазы альфа количество дней «вне лечения» за год для данной технологии достигало 303 дней. В случае отсутствия скрининга на БППН в группе риска по нервно-мышечным заболеваниям количество дней в году «вне лечения» понижалось более чем в 4 раза, до 69 дней. Таким образом, пациент практически ежедневно нуждается в оказании медицинской помощи в случае несвоевременной диагностики БП.

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на ведение одного пациента, представлены на рис. 3.

Клинический подход к диагностике БППН со своевременным скринингом (без учёта стоимости ФЗТ) обладал наименьшим коэффициентом CER. Данные результаты свидетельствуют о более высокой стоимости одного дня без медицинской помощи без своевременной диагностики, тогда как внедрение скрининга на БППН в группах риска значимо снижает таковую. Обращает на себя внимание, что даже при учёте стоимости ФЗТ данная тенденция сохраняется, подтверждая ранее полученные нами данные о экономической целесообразности патогенетического лечения при БППН [6].

Таким образом, подход с внедрением и проведением скрининга и своевременной диагностикой БППН у детей характеризуется абсолютной экономической целесообразностью: при снижении затрат на 3 216 986 руб. (без учёта ФЗТ) в пользу проведения скрининга у детей значительно снижалась потребность в медицинской помощи и снижалась «зависимость» больных от лечебно-профилактических учреждений, что важно особенно сейчас в условиях вирусной пандемии.

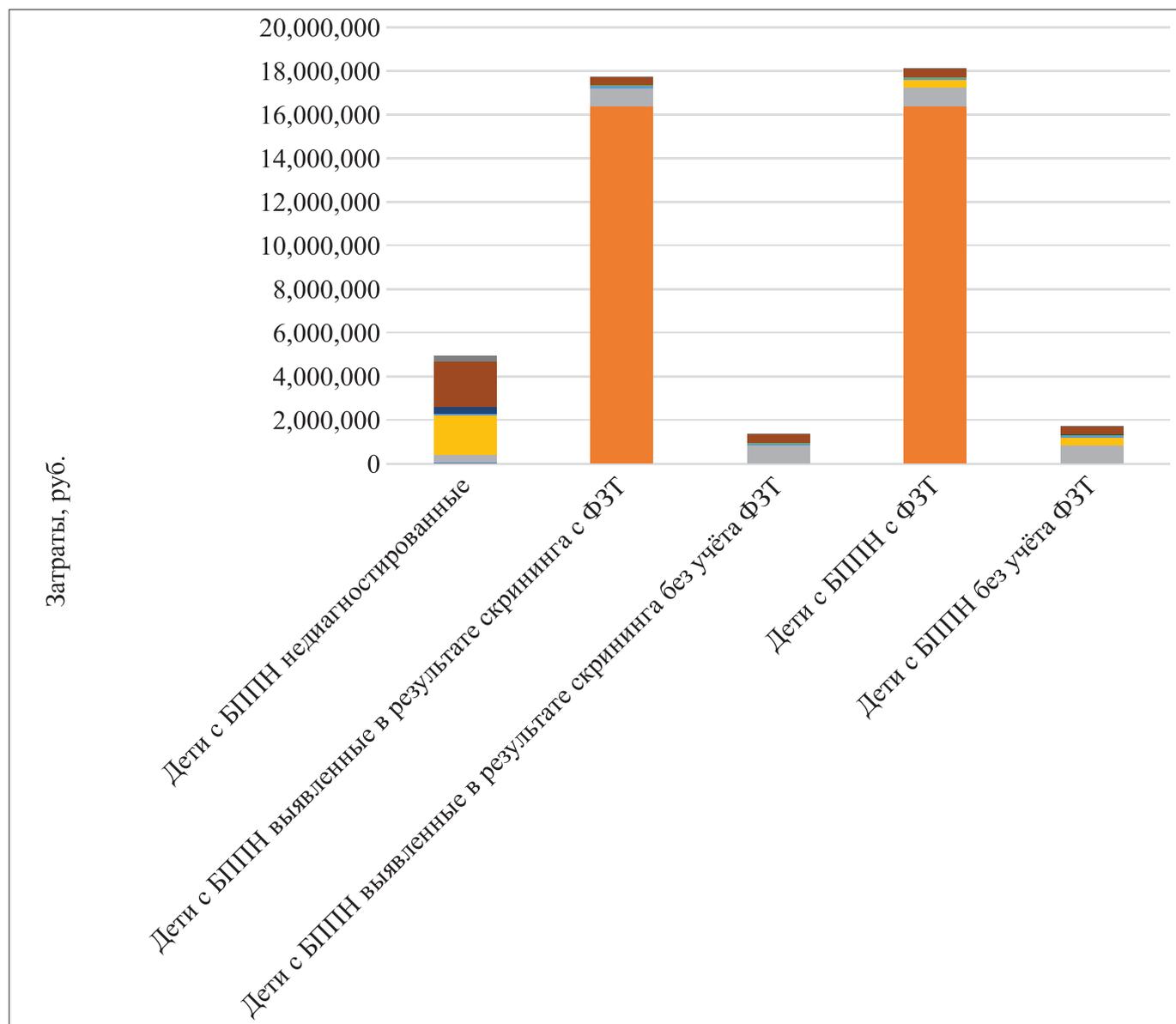


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение в оцениваемых подходах к ведению пациентов в расчёте на одного пациента, горизонт моделирования 1 год

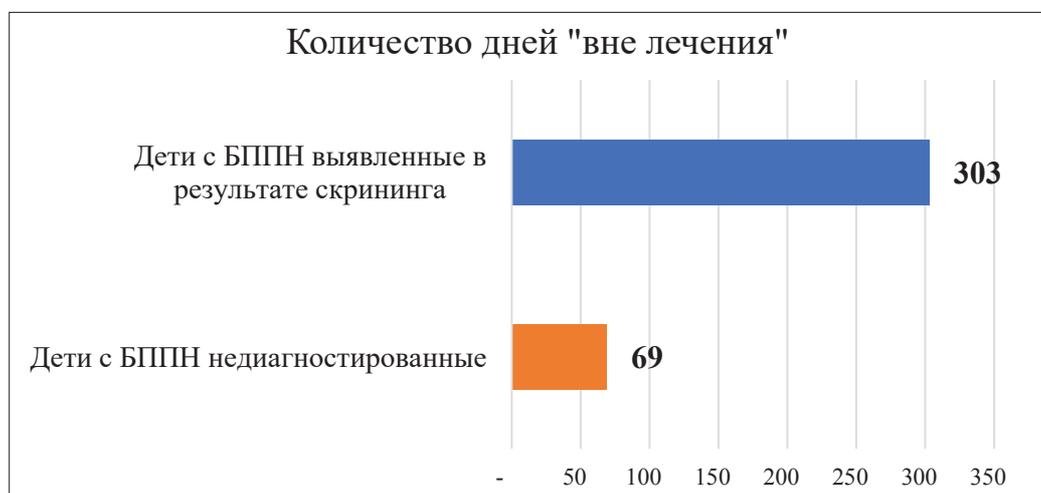


Рис. 2. Количество «дней вне лечения» сравниваемых подходов

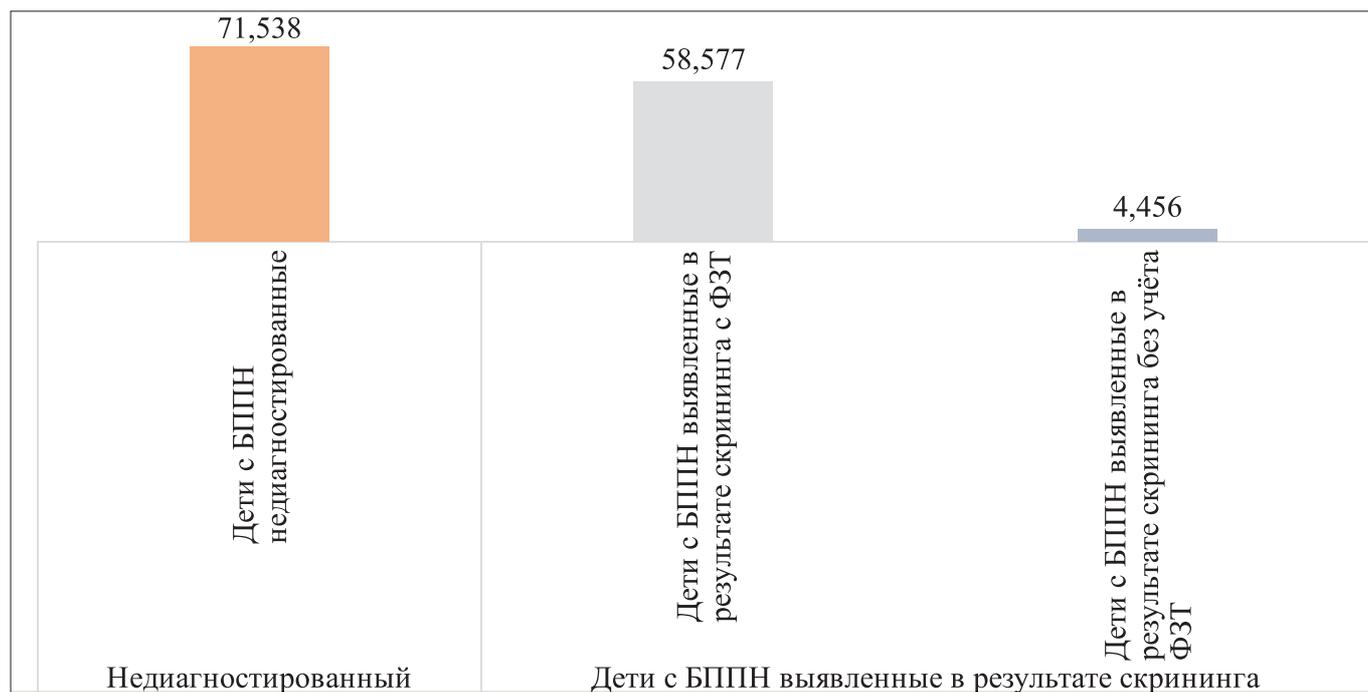


Рис. 3. Коэффициенты CER (руб.) для рассматриваемых технологий на основе показателя эффективности — «число дней вне лечения в год»

### Анализ динамики стоимости болезни при применении оцениваемых терапевтических подходов на основе АВБ

Целевая популяция, для которой предусмотрено применение скрининга с целью выявления БППН среди детей из групп риска по нервно-мышечным заболеваниям, составляла 7 724 пациента (табл. 2). Расчёты проводились с учётом распространённости применения рассматриваемых подходов к выявлению БППН и моделируемого изменения использования оцениваемых стратегий. Текущая и ожидаемая практика в диагностике БППН целевой популяции пациентов с учётом условий применения и подходов сравнения к ведению больных для проведения АВБ приведены в табл. 2. Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых терапевтических опций представлены в табл. 2.

Затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 7 274 пациентов составили более 4,5 млрд руб. Анализ динамики стоимости болезни при применении различных подходов к диагностике и выявлению БППН с учётом изменения частот применения скрининга на БППН в группе риска по нервно-мышечным заболеваниям показал, что при охвате целевой популяции своевременной диагностикой на 50 % с учётом стоимости внедрённых диагностических мероприятий затраты снизятся на 10 %, а в случае 100 % охвата скринингом — на 18 % — более 837 млн руб.

Таким образом, анализ тенденции изменений затрат подтверждает, что расширение использования скрининга на БППН у детей из группы риска в целевой популяции приводит к снижению затрат на ведение данной группы больных, значительно сокращается нагрузка на амбулаторное и стационарное звенья медицинской помощи вследствие снижения обращаемости в лечебно-профилактические учреждения и снижения зависимости пациентов от медицинской помощи.

Результаты проведённого анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

### Обсуждение

Проведено клинико-экономическое исследование целесообразности внедрения скрининга на БППН у детей из группы риска в части нервно-мышечных заболеваний на основе оценки стоимости БППН у детей в условиях российского здравоохранения.

Клиническое обоснование внедрения скрининга на БППН ранее было определено и описано зарубежными авторами, что заключается в своевременном назначении ФЗТ и, как следствие, максимальном снижении темпов прогрессирования основных патологических нарушений при БППН и инвалидизации больных, увеличении продолжительности и улучшении качества жизни [43, 44]. По результатам настоящего клинико-экономического моделирования было продемонстрировано снижение годовых затрат на пациентов с БППН при своевременной диагностике

Сравнение затрат без своевременной и со своевременной диагностикой БППН

Медицинская технология	Средневзвешенные затраты на пациента в год, руб.	Текущая практика без скрининга		Ожидаемая практика со скринингом (вариант 1)		Ожидаемая практика со скринингом (вариант 2)	
		Число пациентов	Затраты на популяцию, руб.	Количество пациентов	Затраты на популяцию, руб.	Число пациентов	Затраты на популяцию, руб.
Мышечные дистрофии	370 208	295	109 085 409	295	109 085 409	295	109 085 409
Воспалительная миопатия	592 920	1 264	749 178 249	1 264	749 178 249	1 264	749 178 249
Миопатии различного генеза	442 719	4 422	1 957 655 610	4 422	1 957 655 610	4 422	1 957 655 610
Болезни мотонейрона	325 679	598	194 856 487	598	194 856 487	598	194 856 487
Болезни нервно-мышечной передачи	769 504	448	345 108 403	448	345 108 403	448	345 108 403
Пациенты с диагностированной БППН	1 719 163	13	23 108 380	13	23 108 380	13	23 108 380
Пациенты с недиагностированной БППН без скрининга	4 936 149	234	1 153 468 954	109	538 583 36	-	-
Пациенты с выявленной БППН после скрининга	1 350 122	-	-	125	168 181 865	234	315 493 682
<b>ИТОГО затраты</b>			<b>4 532 461 493</b>		<b>4 085 757 639</b>		<b>3 694 486 221</b>

на фоне снижения обращаемости за медицинской помощью и зависимости от лечебно-профилактических учреждений, что обуславливает экономическую целесообразность и рациональность планируемой к широкому использованию медицинской технологии.

Предотвращение прогрессирования и развития осложнений у пациентов с БП вследствие естественного развития заболевания является ключевым моментом в снижении величины суммарного социально-экономического бремени при применении патогенетической терапии, что объясняет необходимость расширения ФЗТ (алглюкозидаза альфа), в особенности для пациентов в детском возрасте [45].

Проблему лечения алглюкозидазой альфа у большего числа пациентов невозможно решить без повышения уровня скрининга. Современный уровень выявляемости БП, по оценке экспертов, зачастую является недостаточным, что диктует необходимость своевременной диагностики заболевания, принимая во внимание продемонстрированный нами ресурсосберегающий эффект тестирования. Клинико-экономическая целесообразность скрининга соответствуют следующим основным принципам [46]:

1. Заболевание, на которое нацелен скрининг,

должно быть важной медико-социальной проблемой (высокий уровень смертности, тяжесть течения, экономические или социальные издержки и т. п.).

2. Патогенез должен быть хорошо изучен, у заболевания должен быть начальный скрытый период, либо должны быть определены факторы риска, которые можно было бы выявить с использованием высокочувствительных и специфичных диагностических тестов.
3. Обязательным условием скрининга является возможность адекватного лечения или иного вмешательства с обеспечением лучшего прогноза для больного, чем его лечение при появлении симптомов болезни на поздних стадиях.

### Выводы

1. Внедрение и широкое применение скрининга на БППН у детей из групп риска является экономически целесообразным и способствует снижению непрямых (косвенных) затрат вследствие более высокого уровня социализации пациентов ввиду низкого уровня инвалидизации.

2. Основными составляющими затрат в группе диагностированных больных является стоимость ФЗТ, для пациентов с недиагностированным статусом — издержки на патологические нарушения вследствие прогрессирования и развития осложнений.
3. Затраты системы здравоохранения ниже в случае внедрения и своевременного применения скрининга на БППН, напротив, увеличение издержек на лечебные и реабилитационные мероприятия у больных с недиагностированным статусом определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** Карпов О.И. — сотрудник АО «Санofi Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** Колбин А.С. — концепция и руководство исследованием, редактирование статьи; Вилюм И.А. — поиск литературы, сбор и обработка данных, написание статьи; Балыкина Ю.Е. — обработка данных; Проскурин М.А. — обработка данных; Карпов О.И. — концепция исследования, написание и редактирование статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Колбин Алексей Сергеевич

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

### Вилюм Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

врач-клинический фармаколог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

### Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

### Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

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

### Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

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

### Kolbin Alexey S.

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

### Vilyum Irina A.

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN code: 7168-6396

Clinical pharmacologist Clinic of high medical technologies of N.I. Pirogov, Saint-Petersburg State University; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

### Balykina Julia 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

### Proskurin Maksim A.

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

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

### Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

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

## Литература / References

- Mechtler TP, Stary S, Metz T et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379(9813):335-341 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X.
- Chiang SC, Hwu WL, Lee NC et al. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):281-286 DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.04.013.
- Никитин С.Н. Лечение орфанных болезней должно финансироваться из федерального бюджета // Медвестник [Nikitin SS. Treatment of orphan diseases should be funded from the Federal budget. *Medvestnik*. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVQ9>. Ссылка активна на 16.11.2020.
- HobsonWebb LD, Kishnani PS. How common is misdiagnosis in lateonset Pompe disease? *Muscle Nerve*. 2012;45(2):301-302. DOI: 10.1002/mus.22296.
- Güngör D, de Vries JM, Hop WC et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Diseases*. 2011;6:34-42. DOI: 10.1186/1750-1172-6-34.
- Колбин А.С., Виллюм И.А., Балыкина Ю.Е. и соавт. Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.33-43. [Kolbin AS, Vilyum IA, Balykina YE et al. Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;(4):33-43. (In Russ).] DOI: 10.24411/25880519-2018-10057.
- Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;93:275-281.
- Клинические рекомендации Болезнь Помпе. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2019, 66с. [Clinical recommendations for Pompe Disease. Approved by the Scientific and practical Council of the Ministry of health of the Russian Federation 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVPA>. Ссылка активна на 11.11.2020.
- Проекты клинических рекомендаций [Draft clinical recommendations. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/SBVST>. Ссылка активна на 11.11.2020.
- Wang RY. A newborn screening, presymptomatically identified infant with late-onset Pompe disease: case report, parental experience, and recommendations. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6:22. DOI: 10.3390/ijns6010022.
- Confalonieri M, Vitacca M, Scala R et al. Is early detection of late-onset Pompe disease a pneumologist's affair? A lesson from an Italian screening study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):62. DOI: 10.1186/s13023-019-1037-1.
- Hwu W-L, Chien Y-H. Development of newborn screening for Pompe disease. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020;6(1):5. DOI: 10.3390/ijns6010005.
- Schooser B, Stewart A, Kanters S et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(4):621-630. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8.
- Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I et al. Quality of life and participation in the daily life (activities) of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S63. DOI 10.3233/JND-159054.
- Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11(11):CD011539. DOI: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. No 242-од. Москва 2018. г. [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzheta v ramkakh realizacii programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii. No 242-od. Moscow 2018. (In Russ).] Доступно по: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf) Ссылка активна на 10.10.2020.
- Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).]
- Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation of 07.12.2019 N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/73187132/>. Ссылка активна на 10.09.2020.
- Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. [Federal compulsory medical insurance Fund. (In Russ).] Доступно по: <http://www.ffoms.gov.ru/> Ссылка активна на 10.09.2020.
- Государственного реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 02.09.2020.
- Российский фармацевтический портал. [The Russian pharmaceutical portal. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>. Ссылка активна на 02.09.2020.
- Единая информационная система в сфере закупок. [Unified information system in the field of procurement. (In Russ).] Доступно по: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 10.09.2020.
- Письмо Минздрава России N 11-7/и/2-11779, ФФОМС N 17033/26-2/и от 12.12.2019 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (с изменениями от 07.04.2020). [Letter of the Ministry of health of Russia N 11-7/I / 2-11779, FFOMS N 17033/26-2 / 1 of 12.12.2019 «O metodicheskikh rekomendaciyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya» (s izmeneniyami ot 07.04.2020). (In Russ).] Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/document/160>. Ссылка активна на 12.09.2020.
- Письмо от 13.12.2019 Федерального фонда обязательного медицинского страхования No170151/26-1/и [Letter no170151/26-1/I of the Federal compulsory medical insurance Fund dated 13.12.2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/document/128>. Ссылка активна на 12.09.2020.
- Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 688 с. [Neurology. National Guidelines. Brief Book / Ed. Gusev E, Konovalov A, Gekht A. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]
- Николенко Н.Ю., Гончарова О.В., Артемьева С.Б. и др. Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — №4. — С.28-31. [Nikolenko NYu, Goncharova OV, Artemyeva SB et al. Rehabilitation of children with progressive muscular dystrophy Duchenne *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2014;(4):28-31 (In Russ).]
- Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С., Зыков В.П. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования. *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №3. — С.13-19. [Nosko AS, Kurenkov AL, Nikitin SS, Zykov VP. An adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker): objective scales and additional diagnostic methods *Neuromuscular disorders*. 2014;(3):13-19 (In Russ).]
- Прайс-лист «Инвитро» [«Invitro» price list. (In Russ).] Доступно по: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/976/7516>. Ссылка активна на 01.09.2020
- Приказ ФФОМС от 21.11.2018 № 247 «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения». [Order of the Federal migration service of 21.11.2018 No. 247. «Ob ustanovlenii Trebovanij k strukture i soderzhaniyu tarifnogo soglasheniya». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72127676/>. Ссылка активна на 16.09.2020.
- Письмо Фонда социального страхования РФ от 01.09.2000 г. №02-18/10-5766 «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)». [Letter of the social insurance Fund of the Russian Federation No. 02-18/10-5766 dated 01.09.2000 «Orientirovochnye sroki vremennoj netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennykh zabolevaniyah i travmah (v sootvetstvii s MKB-10)». (In Russ).] Доступно по: <https://zakonbase.ru/content/base/57742>. Ссылка активна на 12.10.2020.
- Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Коэффициент фонда (средняя занятость и средняя длительность пребывания на койке в году). Часть IV. Москва, 2019. [Resursy i deyatelnost' medicinskih organizacij zdравоохранeniya. Koefitsient' fond (srednyaya

zanyatost' i srednyaya dlitel'nost' prebyvaniya na kojke v godu). СHаст' IV. Москва, 2019. (In Russ.). Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/>. Ссылка активна на 02.10.2020.

32. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — №2. — С.71-78. [Muraviev YuV, Muravieva LA. Dinamika predstavleniy o bezopasnosti glukokortikoidov pri revmatoidnov artrite. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(2):71-78 (In Russ).]

33. Генотек прайс-лист [«Genotek» price list. (In Russ.)]. Доступно по: [https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/neuromuscular\\_diseases/](https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/neuromuscular_diseases/). Ссылка активна на 20.10.2020.

34. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей, 2013 г. [Vlodavets DV, Kharlamov DA, Artemyeva SB, Belousova ED. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nyh myshechnykh atrofij u detej, 2013 g. (In Russ.)]. Доступно по: [http://ulgb3.ru/doc/211218\\_10-58.pdf](http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf). Ссылка активна на 12.09.2020.

35. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миастенией. Союз педиатров России, 2015: 17с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s miasteniej. Soyuz pediatrov Rossii, 2015: 17s. (In Russ.)]. Доступно по: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/881/881c972f6c4c3050598d27f47aa4ce2.pdf>. Ссылка активна на 12.09.2020.

36. Клинические рекомендации. Миастения у детей. Союз педиатров России, 2016: 34с. [Klinicheskie rekomendacii. Miasteniya u detej. Soyuz pediatrov Rossii, 2016: 34s. (In Russ.)]. Доступно по: [http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr\\_mia.pdf](http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_mia.pdf). Ссылка активна на 12.09.2020.

37. Ключников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом — клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями // *Нервные болезни*. — 2017. — №1. — С.68-74. [Klyushnikov SA, Fedotova EYu, Volkova LI. Late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms: Case Report. *Neurological Diseases*. 2017;(1):68-74 (In Russ).]

38. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;(64):2139-2141. DOI: 10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56.

39. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252(8):875-884. DOI: 10.1007/s00415-005-0922-9.

40. Штабницкий В.А. Домашняя вентиляция легких у детей и подростков с нейромышечными заболеваниями: Практическое пособие. — М.: Издательство «Проспект»; 2019. — 40 с. [Shtabnitskiy VA. Domashnyaya ventilyaciya legkih u detej i podrostkov s nejromyshechnymi zabolevaniyami: Prakticheskoe posobie. Moscow: Izdatel'stvo «Prospekt»; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: [https://www.rcpcf.ru/wp-content/uploads/2019/10/NIVL\\_all.pdf](https://www.rcpcf.ru/wp-content/uploads/2019/10/NIVL_all.pdf). обращение к ресурсу 12.09.2020.

41. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» и Федеральный закон от 15.12.2001 N 166-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации». [Federal law No. 181-FZ of November 24, 1995. «O social'noj zashchite invalidov v Rossijskoj Federacii» i Federal law No. 166-FZ of 15.12.2001 (as amended on 07.03.2018) «O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossijskoj Federacii». (In Russ.)]. Доступно по: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_8559/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34419/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34419/) Ссылка активна на 12.09.2020

42. Федеральная служба государственной статистики [Federal state statistics service. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.gks.ru/>. Ссылка активна на 12.09.2020.

43. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014;32(3):751-76, ix. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.

44. Momosaki K, Kido J, Yoshida S et al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet*. 2019;64(8):741-755. DOI: 10.1038/s10038-019-0603-7.

45. Hundsberger T, Schoser B, Leupold D et al. Comparison of recent pivotal recommendations for the diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease using diagnostic nodes-the Pompe disease burden scale. *J Neurol*. 2019;266(8):2010-2017. DOI: 10.1007/s00415-019-09373-2.

46. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В. и др. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы // *Медицинская генетика*. — 2017. — №10. — С.3-13. [Zakharova EYu, Izhevskaya VL, Baydakova GV et al. Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues. *Med Gen*. 2017;(10):3-13 (In Russ).]

# Муковисцидоз как социально-экономическая проблема

Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Гомон Ю. М.<sup>1</sup>, Карпов О. И.<sup>3</sup>, Балькина Ю. Е.<sup>2</sup>, Проскурин М. А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — АО «Санофи Россия», Россия, Москва

**Аннотация.** Муковисцидоз (МВ) — наследственное хроническое заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желёз и жизненно важных органов и систем. Заболевание оценивается как социально значимое, поскольку оказывает существенное влияние как на гуманитарную составляющую общественного здоровья, так и на ресурсы систем здравоохранения. *Материал и методы.* Использованы данные регистра больных МВ, методология лечения на основе клинических рекомендаций. Определены прямые и непрямые медицинские, а также непрямые затраты на МВ в расчёте на 1 пациента в год. Прямые расходы включали стоимость диагностики, лечения с использованием тарифов ОМС и стоимости лекарственных препаратов, медицинское оборудование, реабилитацию, выплаты в связи с утратой трудоспособности, непрямые — недополучение валового внутреннего продукта (ВВП). *Результаты.* Общие затраты на одного пациента на протяжении одного года составляли 3 100 694 руб., из них прямые медицинские — 2 203 186 руб., что составляло 71 % всех затрат. Основная часть затрат приходилась на лечение пациентов на амбулаторном этапе: ожидаемые расходы составили 1 578 907 руб. На лечение обострений и осложнений МВ требуется 399 401 руб. Прямые немедицинские затраты составили 314 600 руб. Непрямые затраты в данной категории пациентов были равны 582 908 руб. на одного пациента. Общее число пациентов, для которых было рассчитано бремя МВ, составило 3 142 человека. При расчёте на популяцию суммарные затраты составили 10,37 млрд руб. Из них на прямые медицинские затраты приходилось 7,55 млрд руб., или 73 % от общего экономического бремени. Большая часть прямых медицинских затрат являлась расходами на лечение пациентов на амбулаторном этапе — 4,96 млрд руб. *Заключение.* Муковисцидоз является существенным социально-экономическим бременем в российских условиях. Уменьшение числа обострений и улучшение функции лёгких, как и увеличение вследствие этого продолжительности жизни больных муковисцидозом, с внедрением новых технологий в здравоохранении (таргетной терапии) имеет целью снижение социальной нагрузки заболевания, что потребует расширения доступности эффективных (таргетных) средств в будущем.

**Ключевые слова:** муковисцидоз; социально-экономическое бремя болезни

## Для цитирования:

Колбин А.С., Гомон Ю.М., Карпов О.И., Балькина Ю.Е., Проскурин М.А. Муковисцидоз как социально-экономическая проблема // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.38-49. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-38-49

## Cystic fibrosis as a social-economic burden

Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Gomon YuM<sup>1</sup>, Karpov OI<sup>3</sup>, Balykina YuE<sup>2</sup>, Proskurin MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

<sup>2</sup> — FSBEI HE "Saint-Petersburg State University", Russia, St. Petersburg

<sup>3</sup> — JSC «Sanofi Russia», Russia, Moscow

**Abstract.** Cystic fibrosis (CF) is a chronic genetic disease with social significant weight because it influences on social humanitarian part of health and on sources of health care system as well. *Materials and methods.* Data of CF Register and treatment methodology based on clinical guidelines were used for analysis. Direct and indirect medical costs as well as indirect costs have been calculated per one patient per year. Direct costs included diagnostic costs and treatment based on Obligatory medical Insurance fund tariffs, costs of drugs and medical devices, rehabilitation, payments due to disability; indirect costs included loss of GDP. *Results.* Total expenditures were calculated as 3,1 mln RUR for one patient annually, direct medical costs were 71 % of total. Main part of expenditures was allocated for out-patient stage of treatment — 1,57 mln RUR. Exacerbations costs were estimated as 399,4 thousand RUR. Indirect medical cost was 314,6 thousand RUR, and indirect cost as 582,9 thousand RUR as well annually. Total economic burden of CF for Russian Federation was calculated as 10,37 bln RUR/year, main part was a direct medical expenditures — 73 %. *Conclusion.* CF is a big social-economic burden in the Russian conditions. Reducing the number of exacerbations and improving lung function, as well as increasing the life expectancy of patients with CF due to introduction of new technologies in health care (targeted therapy) is aimed at reducing the social burden of the disease, which will require increasing the availability of effective (targeted) drugs in the future.

**Keywords:** cystic fibrosis; burden of disease

## For citation:

Kolbin AS, Gomon YuM, Karpov OI, Balykina YuE, Proskurin MA. Cystic fibrosis as a social-economic burden. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):38-49. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-38-49

## Введение

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желёз и жизненно важных органов и систем [1]. Ген муковисцидоза контролирует структуру и функцию белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — CFTR). На сегодняшний день выделено около 2 000 вариантов его мутаций, однако лишь около 360 из них ответственны за развитие симптомов МВ. Среди них, согласно данным национального регистра, наиболее часто встречается мутация F508del (52,79 %) [2]. МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желёз в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте) и, являясь хлоридным каналом, регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между клетками и межклеточной жидкостью.

Мутации гена МВ нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желёз внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают лёгкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система.

Согласно регистру пациентов с МВ, в Российской Федерации в 2018 г. насчитывалось 3 142 пациента, а распространённость заболевания составила 2,5 на 100 тыс. населения [2]. Составляющими лечебной тактики при МВ являются:

1. Методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура (в т. ч. кинезиотерапия);
2. Диетотерапия;
3. Муколитическая терапия (дорназа альфа, 7 % гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуроновой кислотой, маннитол, тиолы, ацетилцистеин, амброксол);
4. Антибактериальная терапия (при обострении);
5. Бронхолитики (в т. ч. короткого действия и пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты, м-холинолитики, пролонгированные аминофиллины)
6. Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы (панкреатин);
7. Витаминотерапия.

Для МВ свойственно прогрессирующее течение, частые обострения, обусловленные в первую очередь активностью инфекционных агентов (*Haemophilus*

*influenzae* (*H. influenzae*), *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*)). Прогрессирование лёгочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95 %). Среди других причин в экономически развитых странах выделяют: осложнения при трансплантации органов — 12 %; заболевания печени и печёночная недостаточность — 2,3 % случаев; травмы — 2,1%; суицид — 0,8 %; другие — 1,3 %. [3]. Большой проблемой является снижение массы тела и повышенный риск остеопении и саркопении [4].

Заболевание оценивается как социально значимое, поскольку оказывает существенное влияние как на гуманитарную составляющую общественного здоровья, так и на ресурсы систем здравоохранения [5]. Снижение социальных расходов обеспечивается, в первую очередь, предупреждением обострений инфекционного процесса в лёгких, лидирующих среди всех осложнений МВ [6, 7]. Специалисты подчеркивают, что в последнее время наблюдается улучшение ситуации с выживаемостью больных, что достигается не только за счёт своевременной диагностики заболевания, но и во многом применением новых инновационных препаратов с учётом генотипа, обуславливающего патологический процесс [8, 9]. Эти препараты заставляют по-новому рассматривать проблему МВ, поскольку, воздействуя на одно из основных звеньев патогенеза заболевания, они позволяют отказаться от рассмотрения результатов лечения только через призму частоты обострений инфекционного процесса в лёгких или улучшения функции лёгких. Сейчас следует измерять эффективность терапии этого жизнеугрожающего заболевания в дополнительных годах жизни, что, собственно, и лежит в основе оценки важности применения таргетной терапии, что уже стало понятным по опыту её применения в ряде стран [10].

Поскольку внедрение новых лекарственных и иных подходов к лечению требует определённых финансовых затрат, следует уточнить место орфанного заболевания в общей структуре заболеваемости и его экономической нагрузки на общественные ресурсы. Это в полной мере относится к рассматриваемой болезни, важность которой определяется уже тем, что в нашей стране она входит в Перечень высокочастотных заболеваний (ВЗН), позволяющий финансировать лекарственные препараты за счёт государства. Тем не менее, с учётом перспективы разработки и постепенного внедрения в практику новых эффективных препаратов для лечения МВ, важно обратиться к изучению его социально-экономического бремени. Это должно дать понимание того, насколько заболевание ресурсоемкое, и посмотреть на проблему не только и не столько с точки зрения стоимости лекарств, но и учесть иные расходы (прямые и косвенные) для понимания приоритетности принятия финансовых решений в системе здравоохранения [11].

### Цель исследования

Оценка социально-экономического бремени МВ в Российской Федерации.

### Материалы и методы

При расчёте популяции пациентов учтено, что в 2018 году Российский регистр пациентов с МВ содержал информацию о 3 142 пациентах, из них 958 в возрасте старше 18 лет (24,7 %) [2]. Средний возраст больных в 2018 году составил  $12,8 \pm 9,6$  лет, медиана возраста — 10,4 лет. Медиана возраста умерших — 23 года (интерквартильный размах 14,4 года). Социально-экономическое бремя заболевания рассчитано для всей популяции пациентов с МВ в РФ на 1 год. Позиция исследователя — «Государство». При оценке затрат учтены данные Регистра пациентов с МВ, который ведётся с 2011 г. и содержит информацию о численном и возрастном составе пациентов, охвате диагностическими и лечебными процедурами, а также исходах в связи с заболеванием [2]. Обновлённый регистр 2020 г. содержит информацию по состоянию на 2018 г. При оценке связанных с заболеванием затрат учтены клинические рекомендации по лечению пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) (2020 г.) [1].

Прямые медицинские затраты включали расходы на: диагностику МВ, лечение, в том числе его осложнений, лечение обострений, лекарственные препараты, нутритивную поддержку, медицинское оборудование, реабилитационные мероприятия. Прямые немедицинские затраты определены как выплаты по пособиям в связи с утратой трудоспособности, а не прямые — как недополученный внутренний валовой продукт (ВВП).

Стоимость медицинских услуг оценивали по тарифам в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) [12], в случае отсутствия тарифа

на определённую медицинскую услугу информацией об источнике цен служили прейскуранты государственных / частных медицинских организаций. Стоимость лекарственных препаратов, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [13], рассчитывали исходя из зарегистрированной предельной отпускной цены [14] с учётом оптовых и розничных торговых надбавок [15], для препаратов вне Перечня ЖНВЛП — данные справочной информационной системы [16].

Тариф на оказание скорой медицинской помощи определен в 2 428,60 руб. [17]. Стоимость стационарного лечения определяли по формуле с допущением, что при расчёте стоимости госпитализации коэффициенты признаются равными единице [18]:

$$СС = БС \times КЗ \times ПК \times КД$$

где: СС — стоимость одного случая госпитализации;  
БС — базовая ставка тарифа;  
КЗ — коэффициент относительной затратоёмкости;  
ПК — поправочные коэффициенты;  
КД — коэффициент дифференциации.

Базовая ставка при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара в 2020 году составляет 28 850,94 руб., в условиях дневного стационара — 11 944,87 руб.

Неонатальный скрининг на МВ включает анализ на иммунореактивный трипсин (ИРТ) 1 этап, 2 этап, а также проведение потовой пробы [19]. При расчёте затрат на скрининг учтено количество новорождённых [20]. При расчёте стоимости диагностических тестов учтён прейскурант СПб ГКУЗ «Диагностический медико-генетический центр», г. Санкт-Петербург [21] (табл. 1).

Таблица 1

Затраты на диагностику муковисцидоза

Метод	Частота предоставления	Популяция пациентов	Стоимость для одного пациента, руб.
Неонатальный скрининг 1 этап: ИРТ 1 (4—5 день у доношенных, 7—8 — у недоношенных детей)	100 %	1 648 954	280
Неонатальный скрининг 2 этап: ИРТ 2 (ре-тест на 21—28 день жизни)	100 %	171	280
Забор крови для проведения неонатального скрининга	-	-	250
Исследование потоотделения кожи (исследование уровня хлоридов пота)* (при положительных результатах ИРТ 2)	98 %	171	14 000
Консультация врача-генетика первичная	100 %	171	1 500
Консультация врача-генетика повторная	100 %	171	1 300
Первичная госпитализация для диагностики и обследования КСГ st17.006 [18]	100 %	171	54 528,97

Примечания: \* — при двукратном предоставлении; КСГ — клинико-статистическая группа.

Учтены данные регистра пациентов с МВ в РФ о частоте осложнений, видах и частоте предоставления отдельных видов медицинской помощи [2] (табл. 2).

Расчёт затрат на стационарное лечение в связи с обострением МВ осуществлялся исходя из тарифа на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). При этом учтён тариф ВМП «Поликомпонентное лечение кистозного фиброза (муковисцидоза) с использованием химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, включая генетическую диагностику, предполагающая поликомпонентное лечение с применением: химиотерапевтических лекарственных препаратов для длительного внутривенного и ингаляционного введения и (или) генноинженерных биологических лекарственных препаратов; методов лечения, направленных на улучшение дренажной функции бронхов (физиотерапия, кинезо- и механотерапия) с учётом резистентности патологического агента, эндоскопической санации бронхиального дерева и введением химиотерапевтических и генноинженерных биологических лекарственных препаратов под контролем микробиологического мониторинга, лабораторных и инструментальных методов, включая ультразвуковые исследования с доплерографией сосудов печени, фиброэластографию и

количественную оценку нарушений структуры паренхимы печени, биохимические, цитохимические (мониторирование содержания панкреатической эластазы, витаминов), лучевые методы (в том числе ангиопульмонографию) и радиоизотопное сканирование. Также учтены тарифы ВМП «Трансплантация печени», «Трансплантация почки», «Трансплантация лёгких» [17].

Для моделирования сделаны следующие научные допущения: показаниями к госпитализации в круглосуточный стационар являются: тяжёлое обострение бронхолёгочного процесса с дыхательной недостаточностью и необходимостью антибактериального лечения; лёгочное кровотечение, кровохарканье, пневмоторакс, пищеводное или желудочное кровотечение, кишечная непроходимость и др. При расчёте количества обострений учтены сведения регистра о потребности в парентеральном, пероральном, ингаляционном введении антимикробных препаратов — 38; 59,4; 45,9 %, соответственно. Учитывали среднюю длительность госпитализации в 20 дней [25], 38 % пациентов как минимум один раз в год получали помощь за счёт ВМП и три раза — в условиях дневного стационара за счёт средств ОМС (стоимость препаратов включена в тариф) (табл. 3).

Таблица 2

Перечень затрат в связи с динамическим наблюдением пациентов с муковисцидозом

Услуга	Частота предоставления в год	Стоимость 1 единицы	Источник информации
Консультация врача-педиатра	4	1 500	[22]
Консультация ЛОР-врача	1	1 500	
Консультация врача-диетолога	4	1 500	
Консультация врача-гастроэнтеролога	2	1 500	
Спирометрия	4	1 100	
Бодиплетизмография	1	900	
Клинический анализ крови	4	620	
Биохимический анализ крови	2	1 200	
Коагулограмма	2	900	
Оральный глюкозотолерантный тест	1	590	
Микробиологический анализ мокроты	2	900	
Копрограмма	1	520	[22]
Определение панкреатической эластазы	1	3 320	[23]
ЭКГ	1	510	[28]
ЭХО-КГ	1	1 900	
УЗИ органов брюшной полости	1	1 400	
КТ органов грудной клетки	1	2 700	[24]
КТ околоносовых пазух	1	2 700	
Оценка уровня витамина D в крови	1	1 650	[23]

Примечания: ЛОР — оториноларинголог; ЭКГ — электрокардиография; ЭХО-КГ — эхокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография.

Стационарное лечение обострений и осложнений муковисцидоза

Осложнение	Ежегодная частота развития, %	КСГ	Относительный коэффициент затратоёмкости	Стоимость случая, руб.
<i>Популяция пациентов (общая/ генотип F508del/F508del): 3142 / 918</i>				
Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз	2	St03.001	4,52	130 406,25
Для случаев развития пневмоторакса, лёгочного кровотечения, синдрома дистальной интестинальной обструкции, цирроза печени вызов бригады скорой медицинской помощи	7	-	-	2 428,60
Пневмоторакс, потребовавший дренирования	0,5	St23.001	0,85	24 523,30
Лёгочное кровотечение	0,9	St23.001	0,85	24 523,30
Синдром дистальной интестинальной обструкции	1,7	St10.001	1,74	50 200,63
Цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом	3,9	St04.004	1,21	34 909,63
Сахарный диабет с применением инсулина (госпитализация для подбора дозы и диагностики осложнений)	2,7	St11.001	1,51	43 564,92
Электролитные расстройства	2,9	St22.001	1,11	32 024,54
Обострение МВ (среднетяжёлое) в условиях дневного стационара	38 (пациентов 3 раза в год)	Ds23.001	0,9	10 750,38
<b>ВМП</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>№ ВМП</b>	<b>Стоимость ВМП, руб.</b>	
Трансплантация лёгких	9 пациентов	ВМП №60	950 896	
Трансплантация печени	4 пациента	ВМП №61	1 206 336	
Трансплантация почки	1 пациент	ВМП №60	950 896	
Обострения МВ, потребовавшие госпитализации	38 (2 раз в год)	ВМП №36	493 608 (1 госпитализация)	

Примечания: КСГ — клинико-статистическая группа; ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь.

На амбулаторном этапе затраты подсчитывались на основании стандарта первичной медико-санитарной помощи пациентам с МВ [25] с учётом стоимости лекарственного лечения (табл. 4). При расчёте стоимости лекарственного препарата дорназа альфа (МНН) учтены данные о закупках в рамках Перечня ВЗН в 1 342 139 046,06 руб. (2019 г.) [26].

Затраты на медицинское оборудование определены на основании [27] с фокусом на обеспечение паллиативной медицинской помощи на дому, медицинскими изделиями для искусственной вентиляции лёгких. Респираторная поддержка осуществляется с использованием метода неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ), а также приборов-откашливателей и аспираторов, улучшающих отхождение мокроты. Получают НИВЛ примерно 1,31 % [2] при стоимости аппарата в среднем 362 800 руб./год (гарантийный срок службы прибора — 12 мес.) [28]. Стоимость медицинского аспиратора составляет около 22 000 руб./год, прибора-откашливателя в среднем 500 000 руб./год, концентратора кислорода в среднем 107 500 руб. на 3 года (35 833 руб./год), пульсоксиметра в среднем 10 200 руб./год [29].

Недостаточность питания есть у 41,3 % взрослых и у 45,1 % детей [2]. В 2018 г. утверждён перечень необходимых спецпродуктов для детей с инвалидностью, страдающих редкими заболеваниями [30]. Для больных МВ в перечень включён специализированный пищевой продукт для питания детей старше 1 года, потребность рассчитана как 200 мл дополнительно к основному рациону всем пациентам с нутритивной недостаточностью [16] стоимостью 258,3 руб./день.

Согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи при МВ, к мероприятиям немедикаментозного лечения и реабилитацию относят ЛФК, массаж, нейропсихологическую реабилитацию [25]. При этом учитывали, что данные мероприятия проводятся в условиях дневного стационара дважды в год по тарифу КСГ ds37 и коэффициента затратоёмкости 1,71, что составляет 20 425,72 руб. на 1 случай. В рамках реабилитации пациенты имеют право на бесплатное санаторно-курортное лечение [31]. Стоимость одного дня пребывания в санаторно-курортных организациях в 2019 году составляла 1 247,7 рублей [32]. Таким образом стоимость 21 дня пребывания составит для пациента и одного сопровождающего 52 403,4 рублей.

Таблица 4

Терапия муковисцидоза на амбулаторном этапе

Лекарственное средство	Усредненный показатель частоты предоставления	Средняя курсовая доза в год	Единица измерения	Затраты в год на курсовую дозу, руб.
Фамотидин	0,25	3600	Мг	942,00
Омепразол	0,55	3650	Мг	643,90
Дротаверин	0,1	800	Мг	17,92
Урсодезоксихолевая кислота**	0,93	273,75	Г	15 813,5
Лактулоза	0,6	105	Мл	113,18
Панкреатин**	0,94	3650000	ЕД	90 966,11
Поливитамины**	0,88	730	Доза	660,65
Ретинол**	0,88	547500	Мкг	3 356,28
Колекальциферол**	0,88	292000	МЕ	3 324,25
Витамин Е**	0,88	49275	Мг	472,30
Адеметионин	0,18	8000	Мг	1000,85
Спиринолактон	0,3	2250	Мг	385,65
Преднизолон**	0,08	10000	Мг	2 222,80
Будесонид**	0,26	146000	Мкг	3 923,75
Формотерол**	0,63	6570	Мкг	7 004,35
Будесонид/формотерол**	0,26	1290	Доза	27 676,84
Тиотропия бромид	0,2	6570	Мкг	31 816,19
Дорназа альфа*	-	-	-	1 342 139 046,06
Ацетилцистеин	1	220000	Мг	8 825,85
Колистиметат натрия**	0,41	730	Млн ЕД	2 271 475,30
Левифлоксацин	0,701	5000	Мг	650,75
Тобрамицин	0,8	6000	Мг	32 168,75
Кларитромицин	0,6	2500	Мг	127,82
Ко-тримоксазол	0,3	9600	Мг	46,00
Вориконазол	1	40000	Мг	45 714,28
Линезолид	0,3	25000	Мг	38 547,04
Амбулаторное обращение в связи с обострением МВ***	59,4 % пациентов как минимум 4 раза в год	-	-	1 414,40

Примечания: \* — исходя из стоимости государственных закупок по программе ВЗН на всю популяцию пациентов с МВ; МВ — муковисцидоз; \*\* — исходя из частоты назначения, согласно регистру пациентов с МВ в РФ [2]; \*\*\* — тариф [17].

Принято допущение, что свое право на санаторно-курортное лечение реализовали 50 % семей.

**Прямые немедицинские затраты.** Учтены затраты на выплату пенсий по инвалидности; социальную поддержку инвалидов (ежемесячные денежные выплаты, иные выплаты, предусмотренные действующим законодательством, компенсационные выплаты родственникам по уходу за нетрудоспособными гражданами) (табл. 5).

**Непрямые затраты.** Учитывая прогрессивное тяжёлое течение заболевания, приводящее к выраженным нарушениям функций организма, а также медиану возраста смерти пациентов [2], считалось,

что все пациенты с МВ нетрудоспособны. Также принято в расчёт, что один из родителей пациентов с МВ нетрудоспособен из-за обязанностей по уходу за ребенком-инвалидом / инвалидом с детства. Недополученный ВВП вследствие нетрудоспособности одного из родителей рассчитан исходя из подушевого ВВП, который в 2018 году составил 582 907,86 руб. [20].

Результаты оценки социально-экономического бремени МВ сопоставлены с бюджетом программы ВЗН. Для определения финансовых возможностей бюджета программы ВЗН использованы данные о бюджете на реализацию данной программы в 61,8 млрд. рублей [34].

Социальные выплаты по инвалидности [33]

Вид	Размер (руб./мес.)
Социальная пенсия по инвалидности	13 434
Единовременная денежная выплата — дети-инвалиды, инвалиды с детства*	2 782,67
Ежемесячные выплаты лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами 1 группы	10 000

Примечание: \* — при сохранении полного набора социальных услуг, ежемесячно.

### Результаты

По данным на 2019 год, в РФ было выявлено 3 142 пациентов с кистозным фиброзом, из них 918 пациентов с мутацией F508del [2]. Для всех оцениваемых подходов к ведению пациентов временной горизонт моделирования составлял 1 год. На рис. 1 представлены полученные результаты в расчёте на одного пациента.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, общие затраты на одного пациента на протяжении одного года составляли 3 100 694 руб., из них прямые медицинские — 2 203 186 руб., что составляло 71 % всех затрат. Основная часть затрат приходилась на лечение пациентов на амбулаторном этапе: ожидаемые расходы составили 1 578 907 руб. На лечение обострений и осложнений МВ требуется 399 401 руб. Прямые немедицинские затраты составили 314 600 руб. Непрямые затраты в данной категории пациентов были равны 582 908 руб. на одного пациента.

Общее число пациентов, для которых было рассчитано бремя МВ, составило 3 142 человека. При расчёте на популяцию суммарные затраты составили 10 377 639 884 руб. Из них на прямые медицинские затраты приходилось 7 557 670 062 руб., или 73 % от общего экономического бремени. Большая часть прямых медицинских затрат являлась расходами на лечение пациентов на амбулаторном этапе — 4 960 927 008 руб. (рис. 2).

На рис. 3—4 представлены распределения составляющих затрат на терапию (временной горизонт 1 год).

Как видно из представленных на рис. 4—5 данных, прямые медицинские затраты составили 71 % от общего социально-экономического бремени заболевания. При этом большая их часть — 65,6 % (или 48 % от общих затрат) — приходилась на лечение пациентов на амбулаторном этапе. Далее следовали затраты на лечение осложнений и обострений МВ: затраты на данную категорию расходов составили 12 % от общих затрат (или 16,6 % от прямых медицинских затрат). Доля прямых немедицинских затрат составила 9,53 % от общих затрат. На непрямые затраты в данной группе пациентов приходилось 18 % от суммарных затрат.

Таким образом, общий размер экономического бремени муковисцидоза составил 10,38 млрд руб. в год.

### Обсуждение

Математическое моделирование социально-экономического бремени МВ в Российской Федерации продемонстрировало значимость расходов системы здравоохранения на диагностику заболевания и его осложнений, а также лечение обострений и осложнений в текущей практике: из 10,4 млрд рублей, затрачиваемых ежегодно на всю популяцию пациентов с МВ, 71 % затрат составляют прямые медицинские расходы, из них 65,6 % — это расходы на ведение пациентов в амбулаторной практике, в том числе за счёт использования дорогостоящих средств патогенетической терапии (дорназа альфа). Наше исследование не включало расходы на оперативное лечение и отдалённые осложнения МВ, включающие такие тяжёлые инвалидизирующие, как почечная недостаточность, метаболические нарушения, требующие также существенного финансирования [35].

Полученные нами данные по экономическому бремени МВ во многом совпадают с выводами, полученными в других странах. Так, в Германии, основные расходы, связанные с амбулаторным лечением пациентов, приходятся на лекарственные препараты, правда там применяются и таргетные препараты (73,3 % от всех прямых медицинских расходов) [36]. В Великобритании наблюдалась несколько иная картина распределения расходов — прямые медицинские расходы были на уровне 43 % и включали стоимость оборудования для амбулаторного сервиса, немедицинские расходы (пособия вследствие утраты трудоспособности) — 44 %, а на непрямые расходы приходилось не более 12 %, что и понятно, поскольку почти все эти больные были инвалидами с детства [37]. По другим странам судить довольно сложно из-за того, что материалы по бремени МВ публиковались достаточно давно. Тем не менее, в Польше, Болгарии, Австралии основную массу средств государства тратили на медицинскую, включая лекарственную, помощь больным, что свидетельствует, на наш взгляд, о стратегии владельцев бюджета на сдерживание прогрессирующего заболевания [38].

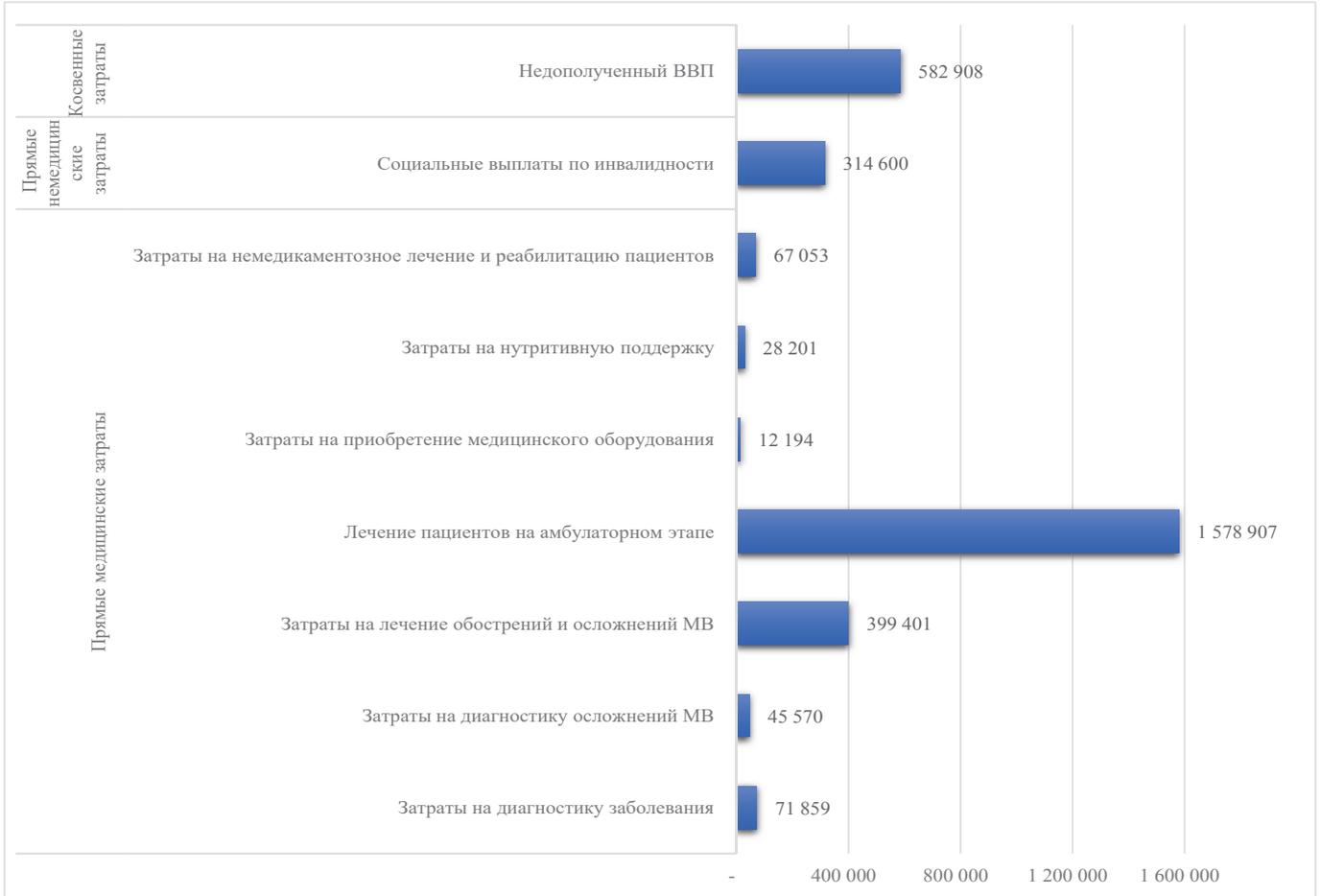


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение в оцениваемых подходах к ведению пациентов в расчёте на одного пациента, горизонт моделирования 1 год (руб./пациент)

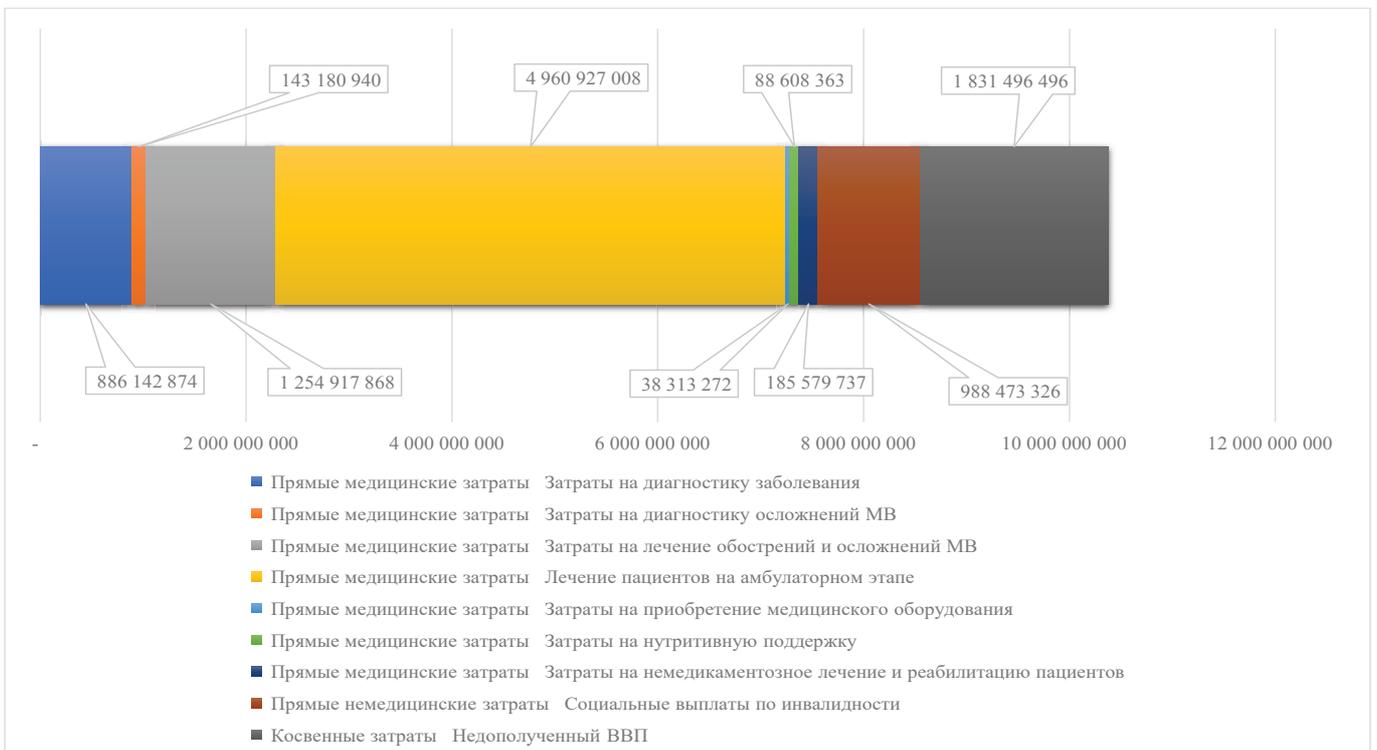


Рис. 2. Средневзвешенные затраты на лечение в расчёте на целевую популяцию в год



Рис. 3. Структура суммарных затрат на лечение пациентов с МВ

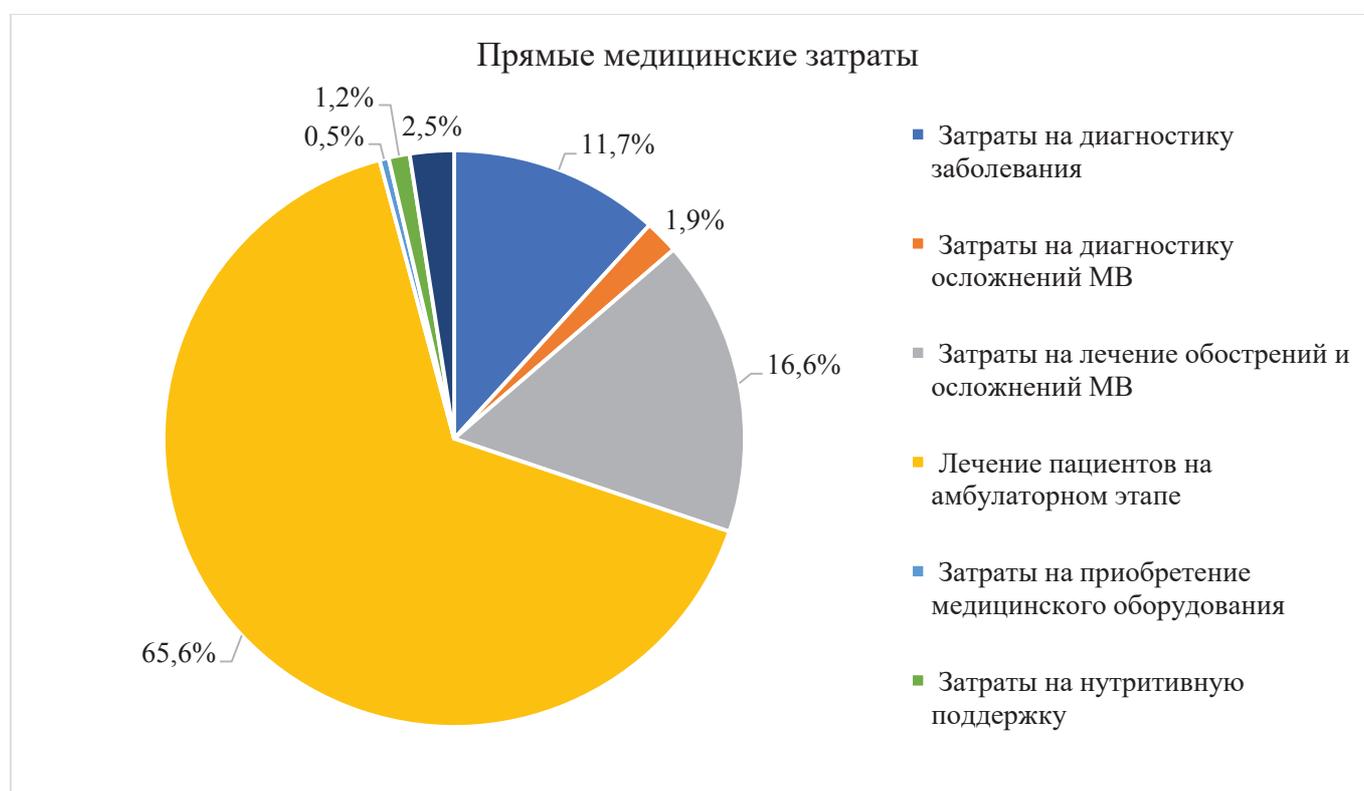


Рис. 4. Распределение прямых медицинских затрат на лечение пациентов с МВ

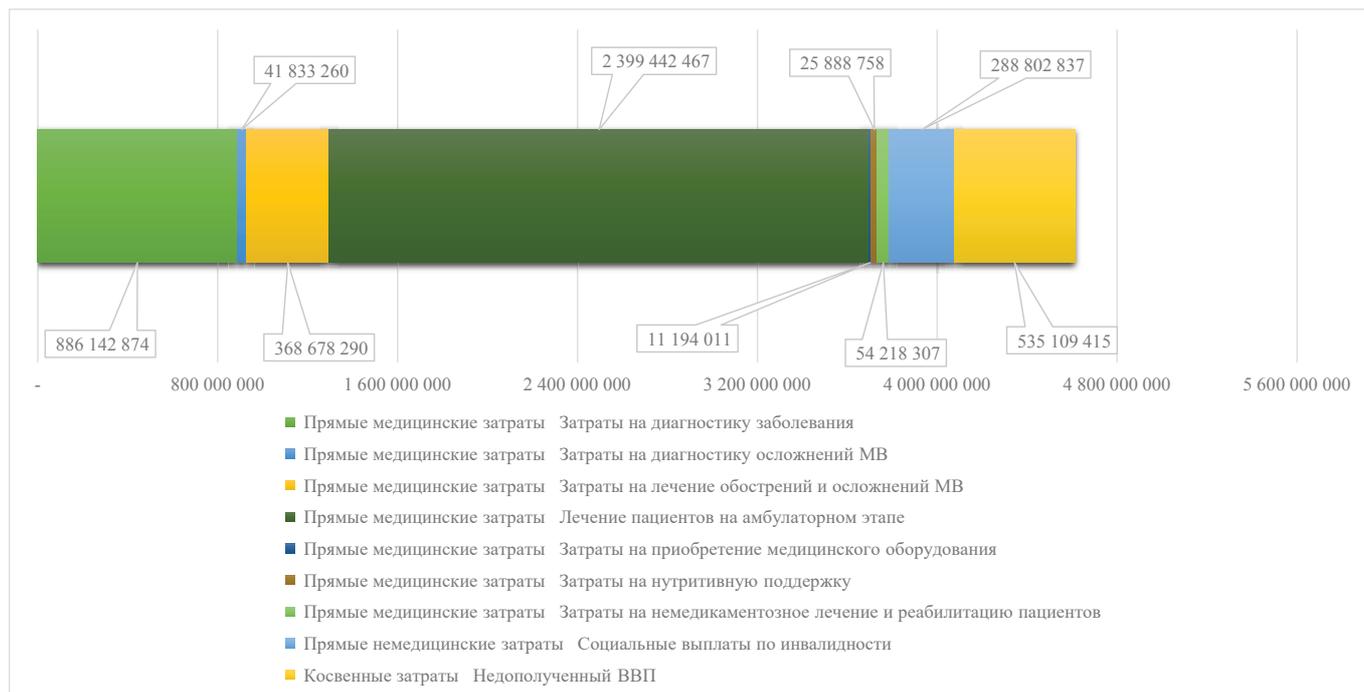


Рис. 5. Средневзвешенные затраты на лечение в расчёте на целевую популяцию в год

### Выводы

1. Муковисцидоз является существенным социально-экономическим бременем в российских условиях. При этом доля медицинских затрат составляет 71 % от всех расходов, из которых более 80 % приходятся на лечение обострений и поддерживающее лечение.
2. На единственный препарат из Перечня ВЗН приходится 2,16 % (2019 г.) от бюджета Перечня, вместе с тем, от общего экономического бремени МВ эти расходы составляют всего около 0,1 %.
3. Уменьшение числа обострений и улучшение функции лёгких, как и увеличение вследствие этого продолжительности жизни больных муковисцидозом с внедрением новых технологий в

здравоохранении (таргетной терапии), имеет целью снижение социальной нагрузки заболевания, что потребует расширения доступности эффективных (таргетных) средств в будущем.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** Колбин А.С. — концепция исследования, редактирование статьи; Гомон Ю.М. — обзор литературы, расчёты, написание статьи; Карпов О.И. — концепция исследования, написание статьи; Балыкина Ю.Е. и Проскурин М.А. — расчёты.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колбин Алексей Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

**Kolbin Alexey S.**

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

**Гомон Юлия Михайловна**

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, России, Санкт-Петербург

**Карпов Олег Ильич**

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

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

**Балькина Юлия Ефимовна**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

**Проскурин Максим Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

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

**Gomon Yulia**

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

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

**Karpov Oleg**

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

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

**Balykina Julia E.**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

**Proskurin Maksim A.**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

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

**Литература / References**

1. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». 2020. [Clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis)». 2020. (In Russ.)]. Доступно по: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/klinrec\\_cistys\\_fibrosys.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf). Ссылка активна на 02.10.2020.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. Под редакцией Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой. — М.: ИД «Мед-практика-М»; 2020. — 68 с. [Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2018. Ed by EL Amelina, NY Kashirskaya, EI Kondratyeva, SA Krasovskiy, MA Starinova, AY Voronkova. Moscow: ID «Medpraktika-M»; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)
3. Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз). Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. Российское респираторное общество. 2019. — 89с. [Klinicheskie rekomendacii Kistoznyj fibroz (mukoviscidoz). Soyuz pediatrov Rossii, Associaciya medicinskih genetikov. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/>
4. Calella P, Valerio G, Brodli M et al. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;55-56:131-139. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.052.
5. Oates GR, Schechter MS. Socioeconomic status and health outcomes: cystic fibrosis as a model. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(9):967-977. DOI: 10.1080/17476348.2016.1196140.
6. Szentpetery S, Flume PA. Optimizing outcomes of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):606-611. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000519.
7. Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54 Suppl 3:S18-S26. DOI: 10.1002/ppul.24522.
8. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574-578. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000520.
9. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. 2019;29(2):231-234. [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Russian Pulmonology*. 2019;29 (2):231-234 (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2.
10. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Thorax*. 2019;73:1-23. DOI: 10.1177/1753466618820186.
11. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. by VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ.)].
12. Генеральное тарифное соглашение, г. Санкт-Петербург. [General'noe tarifnoe soglashenie, Saint Petersburg. (In Russ.)]. Доступно по: <https://spboms.ru/page/docs>.
13. Распоряжение Правительства РФ №3073-р от 23.11.2020. [Order of the Government of the Russian Federation No. 3073-R of 23.11.2020. (In Russ.)]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011250016>. Ссылка активна на 28.11.2020.
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv. (In Russ.)]. Доступно по: [www.grls.roszdravnadzor.ru](http://www.grls.roszdravnadzor.ru).
15. ФАС оптовые надбавки. [FAS optovye nadbavki. (In Russ.)].
16. Фармацевтический портал «Фарминдекс». [Farmaceuticheskiy portal «Farmindeks». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>
17. Постановление Правительства №1610 от 07.12.2019 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 гг.». [Government resolution No. 1610 of 07.12.2019 «O programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2020 god i na planovyy period 2021 i 2022 gg.». (In Russ.)]. Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYhldsEbwaStnPQEqrpuBAZMbobzg.pdf>
18. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Москва: 2019 г. [Federal'nyy fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. Moscow: 2019 g. (In Russ.)].

19. Приказ Минздрава России №185 от 22.03.2006 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». [Order of the Ministry of health of Russia No. 185 of 22.03.2006 «O massovom obsledovanii novorozhdennyh detej na nasledstvennyye zabollevaniya». (In Russ.)]. Доступно по: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_103237/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/) Ссылка активна на 01.11.2020.
20. Федеральная служба государственной статистики. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/> Ссылка активна на 09.09.2020.
21. Прейскурант СПб ГКУЗ «Диагностический медико-генетический центр». [Prejskurant SPb GKUZ «Diagnosticheskiy mediko-geneticheskiy centr». (In Russ.)]. Доступно по: <https://spbmgc.ru/документы%20текстовые/прейскуранты/Прейскурант%20МГЦ%20№3%2001.08.2020.pdf> Ссылка активна на 10.10.2020.
22. Прейскурант платных медицинских услуг СПб ГБУЗ «Больница Святой Ольги», г. Санкт-Петербург. [Prejskurant platnyh medicinskih uslug SPb GBUZ «Bol'nica Svyatoy Ol'gi», Saint Petersburg. (In Russ.)]. Доступно по: <http://dgbso.ru/platnye-uslugi/> Ссылка активна на 10.10.2020.
23. Медицинская компания Инвитро. [Invitro medical company. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.invitro.ru/> Ссылка активна на 10.10.2020.
24. Медицинский центр им. Березина Сергея, г. Санкт-Петербург. [Medical center named after. Sergey Berezina, Saint Petersburg. (In Russ.)]. Доступно по: <https://ldc.ru/kt> Ссылка активна на 10.10.2020.
25. Приказ МЗ РФ от 28 декабря 2012 года N 1605н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 28, 2012 N 1605n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri kistoznom fibroze (mukoviscidoze)». (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499002218/>
26. Zakupki.ru Ссылка активна на 01.11.2020
27. Распоряжение Правительства РФ от 15.03.2018 №427-р «Об утверждении распределения иных межбюджетных трансфертов, предоставляемых в 2018 году бюджетам субъектов Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований резервного фонда правительства российской федерации в целях развития паллиативной медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation No. 427-R of 15.03.2018 «Ob utverzhdenii raspredeleniya inyh mezhyudzhjetnyh transfertov, predostavlyаемых v 2018 godu byudzhetaм sub»ektov Rossijskoj Federacii za schet byudzhjetnyh assignovaniy rezervnogo fonda pravitel'stva rossijskoj federacii v celyah razvitiya palliativnoj medicinskoj pomoshchi». (In Russ.)]. Доступно по: <https://rulaws.ru/government/Rasporyazhenie-Pravitel'stva-RF-ot-15.03.2018-N-427-r>. Ссылка активна на 12.11.2020.
28. ООО «Медприбор медицинская техника». Прейскурант. [ООО «Medpribor medicinskaya tekhnika». Prejskurant. (In Russ.)]. Доступно по: <https://medpribor.pro/pc/crap-bipap-terapiya-i-respiratornaya-podderzhka/crap-bipap-pribory/ustrojstvo-ventilyatsii-legkih/8>.
29. ООО «ЭнБиСи». Прейскурант. [ООО «EnBiSi». Prejskurant. (In Russ.)]. Доступно по: [https://www.oxy2.ru/catalog/apparaty\\_dlya\\_otvedeniya\\_mokrotky/](https://www.oxy2.ru/catalog/apparaty_dlya_otvedeniya_mokrotky/)
30. Распоряжение Правительства РФ № 2466-р от 08 ноября 2017 года «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 г.». [Order of the Government of the Russian Federation No. 2466-R of November 08, 2017 «Ob utverzhdenii perechnya specializirovannyh produktov lechebnogo pitaniya dlya detej-invalidov na 2018 g.». (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71706584/>
31. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 декабря 2004 года № 328 «Об утверждении Порядка предоставления набора социальных услуг отдельным категориям граждан». [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation No. 328 of December 29, 2004 «Ob utverzhdenii Poryadka predostavleniya nabora social'nyh uslug otdel'ny'm kategoriyam grazhdan». (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/12138705/>
32. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 15.04.2019 № 247н «О стоимости одного дня пребывания в санаторно-курортных организациях граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, в 2019 году». [Order of the Ministry of labor and social protection of the Russian Federation No. 247n dated 15.04.2019 «O stoimosti odnogo dnya prebyvaniya v sanatorno-kurortnyh organizacijah grazhdan, imeyushchih pravo na poluchenie gosudarstvennoj social'noj pomoshchi v vide nabora social'nyh uslug, v 2019 godu». (In Russ.)]. Доступно по: <https://rg.ru/2019/05/16/mintrud-prikaz247-site-dok.html>
33. Пенсионный фонд России. [Pensionnyj fond Rossii. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.pfrf.ru/opendata/>
34. Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов (с изменениями на 18 марта 2020 года)». [Federal law «O federal'nom byudzhete na 2020 god i na planovyj period 2021 i 2022 godov (s izmeneniyami na 18 marta 2020 goda)». (In Russ.)]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/563927023>
35. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8:65-124. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
36. Frey S, Stargardt T, Schneider U, Schreyögg J. The economic burden of cystic fibrosis in Germany from a payer perspective. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(8):1029-1039. DOI: 10.1007/s40273-019-00797-2.
37. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J et al. BURQOL-RD Research Network. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:428. DOI: 10.1186/s12913-015-1061-3.
38. Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Nowakowska E. Costs of treatment of adult patients with cystic fibrosis in Poland and internationally. *Public Health.* 2017;148:49-55. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.03.003.

# Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа

Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Курылёв А. А.<sup>1,3</sup>, Балыкина Ю. Е.<sup>2</sup>, Проскурин М. А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Россия, Россия, Санкт-Петербург

**Аннотация.** *Актуальность.* Ипраглифлозин — селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (SGLT2), который снижает концентрацию глюкозы в плазме крови, вызывая уменьшение реабсорбции глюкозы почками путём ингибирования натрий-глюкозного котранспортёра SGLT2 и индуцируя гликозурию. Ингибиторы SGLT2 — новый класс сахароснижающих препаратов, не так давно одобренных для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. В отличие от других антидиабетических средств, ингибиторы SGLT2 улучшают гликемический контроль (по HbA<sub>1c</sub>) и обеспечивают множество дополнительных преимуществ, включая снижение массы тела, артериального давления и другие многочисленные плеiotропные эффекты. Завершённые клинические исследования и данные реальной клинической практики показали, что применение ингибиторов SGLT2 при лечении СД 2 типа имеет преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистых и почечных исходов. *Цель.* Целью исследования явилось проведение клинико-экономической экспертизы ипраглифлозина в сравнении с другими режимами сахароснижающей терапии ингибиторами SGLT2. *Материалы и методы.* При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ «затраты—эффективность» с расчётом соответствующих показателей эффективности затрат, инкрементального показателя соотношения затрат и эффективности (ICER), а также анализ влияния на бюджет. Многократные однофакторные анализы чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как стоимость лекарственных препаратов и осложнений СД. Временной горизонт анализа динамики экономических последствий при применении ипраглифлозина в качестве сахароснижающей терапии СД 2 типа на основе анализа влияния на бюджет составил 5 лет. *Результаты.* Средневзвешенные затраты на одного пациента в год при применении стратегии лечения ипраглифлозином составляют 31 182 руб. Расходы на стратегию эмпаглифлозина составляют 61 291 руб. в расчёте на одного пациента. В случае применения дапаглифлозина средневзвешенные затраты составляют 30 032 руб. на одного пациента в год, общие прямые медицинские затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на исходную численность целевой популяции в 72 143 пациентов с СД 2 типа составили 3 068 642 424 руб. Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат показал, что расширение использования ипраглифлозина для терапии СД 2 типа в целевой популяции приводит к снижению прямых медицинских затрат на терапию на 6,7 %, при этом суммарный экономический эффект внедрения ипраглифлозина за пять лет составит 501 539 327 руб. *Выводы.* Использование режима ипраглифлозин+метформин для лечения СД 2 типа является экономически обоснованной стратегией в сравнении с режимом эмпаглифлозин+метформин. Комбинация ипраглифлозина с метформином в сравнении с дапаглифлозин метформин является экономически целесообразной с позиции соотношения стоимости и эффективности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; ипраглифлозин; клинико-экономический анализ; фармакоэкономика; анализ затраты—эффективность; анализ влияния на бюджет

## Для цитирования:

Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономическая оценка ипраглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с другими режимами терапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — № 5. — С.50-63. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-50-63

## Pharmacoeconomic evaluation of ipragliflozin in combination with metformin in comparison with other regimens of therapy for type 2 diabetes mellitus

Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Kurylev AA<sup>1,3</sup>, Balykina YuE<sup>2</sup>, Proskurin MA<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> — Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

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

**Abstract.** Ipragliflozin is a selective sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor that reduce plasma glucose concentrations by inhibiting glucose reabsorption by the kidney through inhibiting SGLT2 sodium-glucose cotransporter and induce glycosuria. SGLT2 inhibitors are a new class of glucose lowering drugs most recently approved for treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Unlike other antidiabetic agents, SGLT2 inhibitors improve glycemic control (by HbA<sub>1c</sub>) and

provide multiple additional benefits, including decreased body weight, blood pressure, and other multiple pleiotropic effects. The completed clinical trials and real world data have provided evidence that including of SGLT2 inhibitors in the treatment of T2DM has benefits of reduction of cardiovascular and renal outcomes. *Goal.* The aim of the study was to conduct a clinical and economic examination of ipragliflozin in comparison with other regimens of glucose-lowering therapy with other SGLT2 inhibitors. *Methods.* In carrying out the pharmacoeconomic analysis itself, a cost-effectiveness analysis (CEA) was applied with the calculation of the corresponding cost-effectiveness ratio (CER), incremental cost-effectiveness ratio (ICER) according to the formula, as well as an a «budget impact analysis». Multiple one-way sensitivity analysis, check the robustness of the results of the main scenario results to changes in key parameters such as the cost of drugs and complications of diabetes. The time horizon for analyzing the dynamics of economic consequences when using ipragliflozin as a glucose-lowering therapy for T2DM was 5 years. *Results.* The weighted average cost per patient per year when using the ipragliflozin treatment strategy is 31,182 rubles. The costs of the empagliflozin strategy are 61,291 rubles per patient. In the case of using dapagliflozin, the weighted average costs are 30,032 rubles per patient per year, the total direct medical costs for the current drug therapy option, calculated on the initial number of target practice in 72,143 patients with type 2 diabetes, amounted to 3,068,642,442 rubles. Analysis of the trend of changes in weighted average costs showed that the broader use of ipragliflozin for the treatment of T2DM in the target population leads to reducing in diabetes related direct medical costs by 6.7 %, while the total economic effect of ipragliflozin introduction over five years will be 501,539,327 rubles. *Conclusions.* Use of ipragliflozin + metformin in T2DM treatment is a cost-effective strategy compared to empagliflozin + metformin. The combination of ipragliflozin with metformin versus dapagliflozin + metformin is economically feasible in terms of cost-effectiveness.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; ipragliflozin; clinical and economic analysis; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

**For citation:**

Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YuE, Proskurin MA. Pharmacoeconomic evaluation of ipragliflozin in combination with metformin in comparison with other regimens of therapy for type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(5):50-63. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-50-63

### Актуальность

Международная федерация диабета (англ. International Diabetes Federation, IDF) подсчитала, что в 2019 году 463 млн человек в возрастной группе от 20 до 79 лет во всём мире (9,3 % мирового населения) страдали диабетом, причём в 90 % случаев имел место сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Федерация прогнозирует, что к 2045 году эта цифра вырастет до 700 млн [1]. Наряду с заболеваемостью растёт и глобальное бремя диабета. С 1990 по 2017 годы стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости, распространённости, смертности и лет жизни с поправкой на нетрудоспособность (англ. disability-adjusted life year, DALY) диабета 2 типа увеличились до 22,9 млн, 476,0 млн, 1,37 млн и 67,9 млн лет, соответственно [2].

Согласно рекомендациям российской ассоциации эндокринологов, достижение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина осуществляется, в том числе, путём назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [3].

Одним из таких ПССП является ипраглифлозин, он снижает уровень гликемии путём селективного ингибирования натрий-зависимых глюкозных котранспортёров 2 типа (англ. sodium glucose transporter type 2, SGLT2), которые локализованы в проксимальных почечных канальцах, где осуществляется обратная реабсорбция глюкозы. Определёнными преимуществами ипраглифлозина перед ПССП других групп являются значимое улучшение гликемического контроля без повышенного риска гипогликемии, благоприятное влияние на массу тела, АД, липиды крови, а также наличие кардиоваскулярных преимуществ,

что позволяет использовать ипраглифлозин у пациентов с СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском для контроля сердечно-сосудистого риска [4]. Ипраглифлозин применяется в комбинациях с метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), а также в комбинации с инсулином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами.

Ипраглифлозин зарегистрирован в реестре лекарственных средств Российской Федерации 22.05.2019 г. под торговым наименованием Суглат в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой с дозировкой 50 мг [5].

Диабет сохраняется на протяжении всей жизни пациента и его сердечно-сосудистые осложнения, ретинопатия, нефропатия, невропатия оказывают значительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем [6], и составляют наибольшую долю прямых медицинских расходов [7, 8]. Поэтому для коррекции социально-экономического бремени СД 2 типа необходимо учитывать риски таких осложнений [9], замедлять и предотвращать их развитие путём своевременного и адекватного лечения новыми ПССП. Поэтому с целью оценки рисков развития таких осложнений в рамках данного исследования было выполнено построение математической модели изменения показателей пациентов с диагнозом СД 2 типа в течение 5 лет и дана оценка рисков развития осложнений, вызванных СД 2 типа. Детали настоящей модели, данные о её валидации и параметрический анализ клинических данных выборки пациентов подробно описаны нами ранее [10].

На основании построенной модели была достигнута основная цель исследования — это клиничко-экономическая экспертиза ипраглифлозина в сравнении с режимами сахароснижающей терапии другими ингибиторами SGLT2.

В целом, данная симуляционная модель исходов СД 2 типа с дискретизированным моделированием событий предполагает описание процесса течения заболевания посредством набора состояний, в которых мог находиться пациент. Входными параметрами были как определённые демографические показатели — возраст и рост, так и изменяющиеся во времени показатели, представляющие собой факторы риска возникновения осложнений, в том числе значение гликированного гемоглобина, систолического артериального давления и показатели липидограммы.

Вычисления производили с учётом следующих ограничений на допустимые значения входных параметров: возраст — не менее 20 лет; уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) — от 2 до 20 %, систолическое давление — от 60 мм рт. ст. до 250 мм рт. ст.

В табл. 1 приведены значения показателей эффективности сахароснижающих средств, а именно изменения соответствующих показателей через 0,5 года после начала приёма.

## Методы

### Клиничко-экономический анализ

В качестве коэффициентов для расчётов риска возникновения различных осложнений были использованы соответствующие данные исследований UKPDS [18], EAGLE [19], а также систематического обзора [20] плацебо-контролируемых исследований для группы плацебо.

В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), полученная в соответствующих клинических исследованиях и метаанализах. При этом суммарная эффективность комбинации нескольких ПССП рассчитывалась как сумма их эффективностей.

При методологии клиничко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты

«Клиничко-экономического исследования», применяемые в РФ [21—24].

На этапе непрямого сравнительного исследования методом контролируемого непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных [25—27], использовались результаты отечественного метаанализа [28]. Чтобы структурировать клинические эффекты и экономические последствия сравниваемых стратегий (табл. 2) использовали математическое моделирование.

При допущении, что отсутствие осложнений сахарного диабета, а также отсутствие необходимости использования инсулинотерапии для контроля гликемии не приводит к снижению качества жизни, можно считать, что в качестве критерия эффективности в настоящей модели рассматривали количество лет жизни с поправкой на качество (англ. quality adjusted life years, QALY).

Был составлен перечень прямых затрат на пероральную сахароснижающую терапию (табл. 3); затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа в течение одного года, при условии отсутствия осложнений; затраты на терапию осложнений сахарного диабета, развившихся в течение 10 лет (табл. 4).

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД составляет 5 109,2 руб./год, исходя из рекомендуемой частоты посещений 1 раз в 3 месяца, а также из установленных Постановлением Правительства России от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [32] средних нормативов финансовых затрат ОМС на единицу объёма медицинской помощи, равных 1277,3 руб. за 1 обращение.

При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ «затраты—эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA) с расчётом соответствующего показателей затраты—эффективность (англ. cost-effectiveness ratio, CER). Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводили инкрементальный анализ путём расчёта инкрементального показателя соотношения затрат и эффективности (англ. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER), а также анализ влияния на

Таблица 1

Показатели эффективности сахароснижающих средств при СД 2 типа

Лекарства	HbA <sub>1c</sub> , %	Масса тела, кг	ХС общий, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	сАД, мм рт. ст.
Метформин	-0,86 [11]	-1,1 [12]	-0,3 [13]	-0,01 [13]	-0,28 [13]	-0,31 [13]	-0,2 [11]
Дапаглифлозин	-0,4 [14]	-2,4 [14]	0,06 [14]	0,27 [14]		-0,32 [14]	-5,6 [14]
Эмпаглифлозин	-0,66 [15]	-2,26 [15]	0,11 [15]	0,06 [15]	0,12 [15]		-3,42 [15]
Ипраглифлозин	-1,10 [16]	-2,45 [17]	-0,07 [17]	0,075 [17]	-0,08 [17]	-0,29 [17]	-3,8 [17]

Примечания: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ХС общий — холестерин общий; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; сАД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Стратегии терапии, используемые при моделировании эффектов терапии пероральными сахароснижающими ЛС

№ стратегии терапии	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
1	Без терапии			
2	Бигуаниды			Инсулин*
3	Бигуаниды	Бигуаниды + ипраглифлозин		
4	Бигуаниды	Бигуаниды + эмпаглифлоин		
5	Бигуаниды	Бигуаниды + дапаглифлозин		

Примечание: \* — стоимость и эффективность терапии не оценивали.

Таблица 3

Суточная стоимость терапии пероральными сахароснижающими препаратами

МНН	DDD (мг) [29]	Предельная отпускная цена ЖНВЛП [30] или медианная стоимость (руб.) за 1 мг [31]	Суточная стоимость терапии (руб.) с учётом опт. надбавки (10 %) и НДС (10 %)
Метформин	2000	0,0037	10,29
Ипраглифлозин*	50	1,41	85,43
Эмпаглифлозин	17,5	7,93	167,91
Дапаглифлозин	10	6,80	82,28

Примечания: \* — указана средняя суточная доза, согласно инструкции по применению; МНН — международное непатентованное название; DDD — Defined Daily Dose — установленная суточная доза; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Таблица 4

Стоимость терапии осложнений СД 2 типа

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия*	59,55	-
Тяжёлая гипогликемия*	15 180,00	231190
Ретинопатия	3 392,80	640224
Отёк диска зрительного нерва	21 879,00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	18 917,00	271010
Катаракта	8 996,40	271130
Микро-, макроальбуминурия	58 478,20	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	82 616,40	341200
Невропатия	20 940,80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	211 088,00	321649
Синдром диабетической стопы	94 626,00	321640
Острый инфаркт миокарда (в т. ч. включая реабилитацию)	313 740,90	вСХ001-2 и 511551
Стенокардия напряжения	37 816,80	421170
Сердечная недостаточность	47 844,70	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу) (в т. ч. включая реабилитацию)	145 987,80	261331 и 511600

Примечания: Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным Тарифным Соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2019 год с учётом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС [33]; КСГ — клинико-статистические группы; \* — нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии. Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома согласно Приложению № 4 к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2019 год составляет 15 180,00 руб. [33].

бюджет. Многократные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как стоимость ЛС и осложнений СД.

### Анализ влияния на бюджет

Для проведения анализа влияния на бюджет (АВБ) была изучена текущая практика использования эмпаглифлозина и дапаглифлозина в РФ за 2018 и 10 мес. 2019 гг. [31] (табл. 5). На основании этих данных с учётом количества мг препаратов, необходимых одному пациенту в течение 1 года, было рассчитано число пациентов, получающих эмпаглифлозин и дапаглифлозин. Горизонт анализа влияния на бюджет — 5 лет. Прогноз изменения доли ипраглифлозина в 1—5 годы анализа влияния на бюджет приведён в табл. 6.

В основном сценарии были рассчитаны суммарные прямые затраты при применении сравниваемых стратегий.

По результатам дополнительного моделирования определяли эффективность. В качестве критериев эффективности рассматривали число пациентов, которые в течение 10 лет прожили без развития осложнений, оцениваемых в первой модели.

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 10 лет.

### Результаты

*Основной сценарий.* В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные

ПЗ при применении сравниваемых стратегий. На рис. 1 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, при горизонте моделирования 10 лет наименее дорогостоящей была стратегия отсутствия терапии — затраты на неё составили 97 114 руб. в расчёте на одного пациента. Применение метформина было на 40 % дороже — 136 255 руб. Далее следовали стратегии использования дапаглифлозина и ипраглифлозина — суммарные затраты в случае их применения были равны 299 190 руб. и 314 996 руб., соответственно (дороже относительно отсутствия терапии более чем в 3 раза). Наиболее дорогостоящей была стратегия использования эмпаглифлозина, суммарные затраты на которую были выше ипраглифлозина на 47 % и составили 464 219 руб. в расчёте на одного пациента. Разница в затратах возникала вследствие различной стоимости сахароснижающей терапии. Так, для стратегии метформина расходы на сахароснижающую терапию составили 25 536 руб., в то время как в группах дапаглифлозина и ипраглифлозина аналогичные расходы составили 191 024 руб. и 206 286 руб., соответственно. При использовании эмпаглифлозина расходы на сахароснижающую терапию были равны 355 907 руб., что выше аналогичных затрат в группе ипраглифлозина в 1,73 раза.

При рассмотрении горизонта моделирования 10 лет в группах ипраглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина основной составляющей прямых затрат были расходы на пероральную сахароснижающую терапию — от 64 % в группе дапаглифлозина до 66 % при применении ипраглифлозина и 77 % в случае использования эмпаглифлозина. При этом на терапию осложнений приходилось от 21 % в группе

Таблица 5

Объёмы продаж эмпаглифлозина и дапаглифлозина в РФ за 2018 и 10 мес. 2019 гг.

МНН	Торговое наименование	Объём продаж в мг (без учёта метформина)	Средне-месячный объём	Средне-годовой объём	Годовая доза препарата на 1 пациента	Число пациентов	Доля пациентов
Дапаглифлозин	Форсига	283 440 539	13 076 304	156 915 657	10*365 = 3 650	42 990	60 %
Дапаглифлозин+ Метформин	Сигдуо лонг	4 238 165					
Метформин+ Эмпаглифлозин	Синджарди	10 949 040	15 516 987	186 203 846	17,5*365 = 6 387	29 153	40 %
Эмпаглифлозин	Джардинс	330 424 678					

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

Таблица 6

Динамика доли пациентов, получающих различные SGLT2 в 1-5 гг. анализа влияния на бюджет, %

МНН	Текущая практика	1-й год АВБ	2-й год АВБ	3-й год АВБ	4-й год АВБ	5-й год АВБ
Ипраглифлозин	0	5	10	15	20	25
Дапаглифлозин	60	55	52	50	48	45
Эмпаглифлозин	40	40	38	35	32	30

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

эмпаглифлозина до 33 % в случае применения дапаглифлозина. В группах отсутствия терапии, а также применения метформина, основная доля затрат приходилась на терапию осложнений: от 74 % в случае метформина до 92 % при отсутствии терапии. Затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа при условии отсутствия осложнений в обеих группах сравнения составляли незначительную долю — менее 8 %.

Была оценена вероятность отсутствия осложнений на протяжении периода моделирования (рис. 2).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, сравниваемые стратегии ведения пациента показывали схожие вероятности отсутствия осложнений на всем горизонте моделирования за исключением стратегии отсутствия терапии. В случае отсутствия терапии на протяжении всего периода моделирования наблюдалась меньшая вероятность отсутствия осложнений относительно стратегий с наличием пероральной сахароснижающей терапии. При этом при сравнении стратегий с наличием терапии незна-

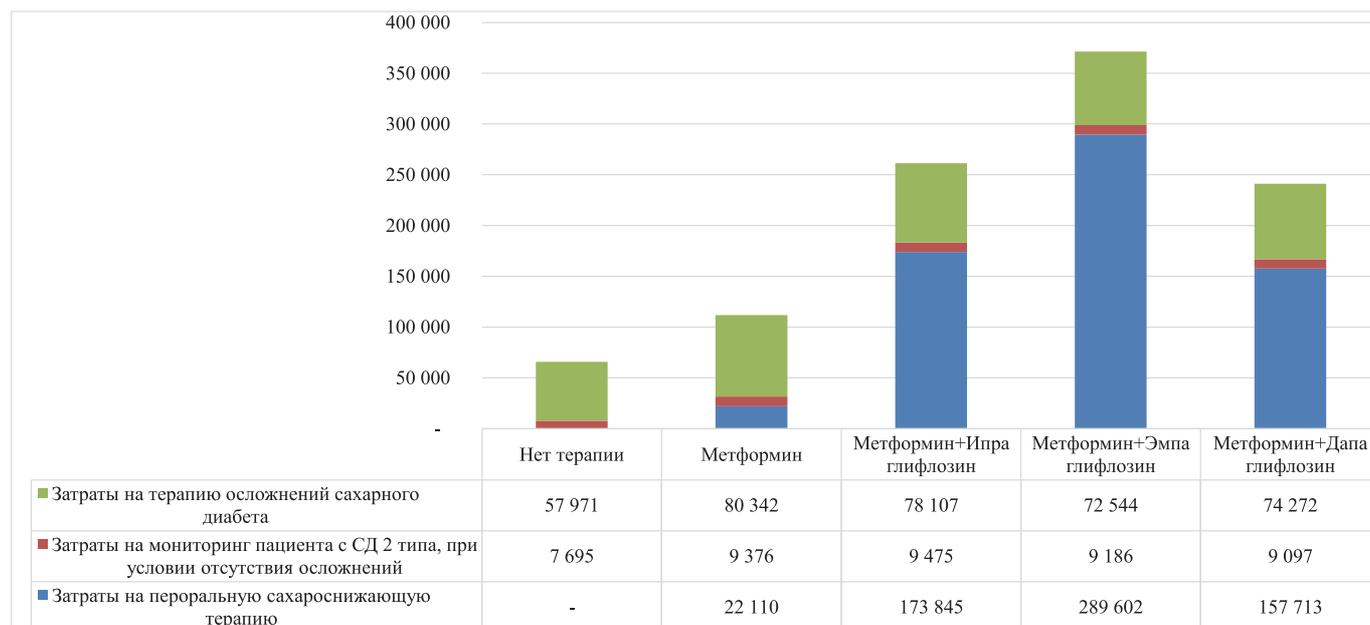


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 10 лет

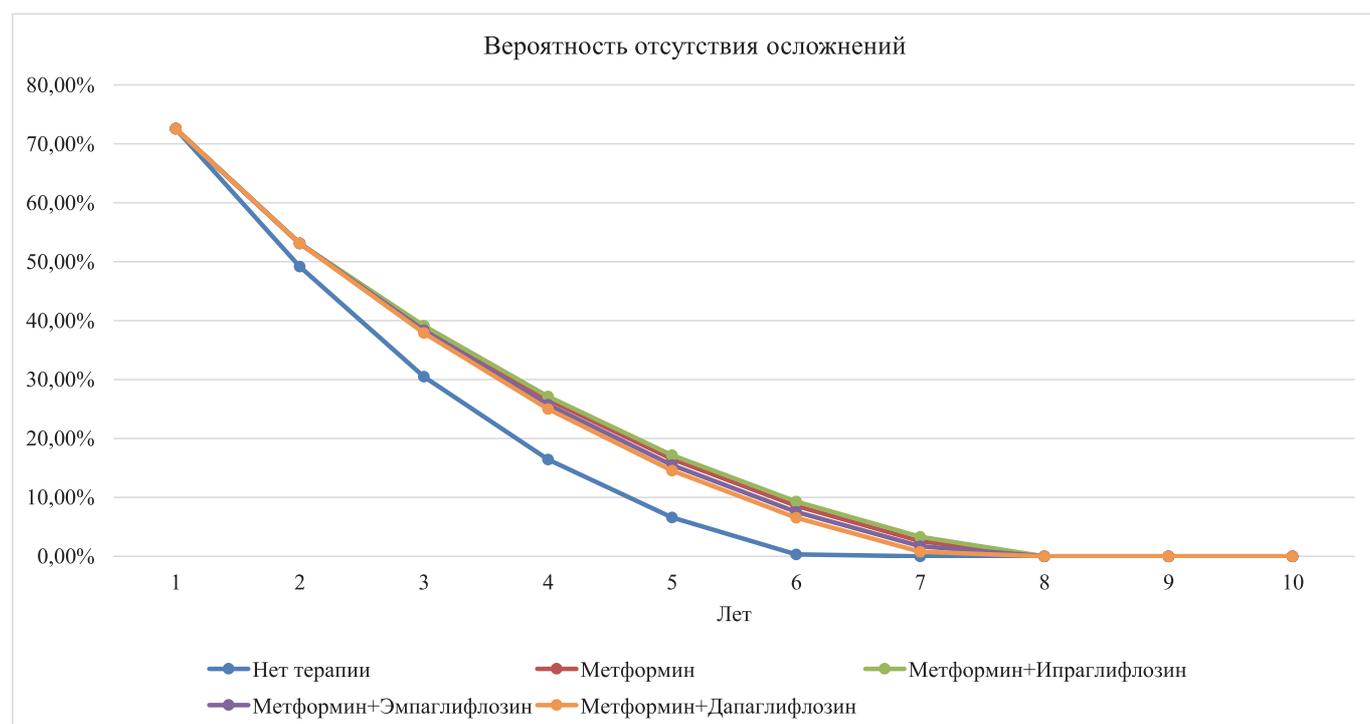


Рис. 2. Вероятность отсутствия осложнений на протяжении периода моделирования 10 лет

чительные отличия в пользу ипраглифлозина наблюдались, начиная с четвёртого года моделирования на временном интервале до 8 лет. На длительных промежутках моделирования осложнения наблюдались при всех рассматриваемых стратегиях.

На горизонте моделирования 10 лет наименьшей эффективностью по показателю «число пациенто-лет без осложнений» обладала стратегия отсутствия терапии — данный показатель для неё составил 1,76 пациенто-года (рис. 3). При этом стратегия применения ипраглифлозина обладала немного большей эффективностью: после десяти лет наблюдения число пациенто-лет без осложнений в данной группе составило 2,22 пациенто-года. Эффективность в группах метформина и эмпаглифлозина была ниже на 1,31 и 3,23 %, соответственно. Для стратегии применения дапаглифлозина показатель эффективности был равен 2,10 пациенто-года, что ниже соответствующего показателя в группе ипраглифлозина на 5 %.

Значения CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий отсутствия терапии, метформина, ипраглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина на горизонте моделирования 10 лет составили по возрастающей: 55 303, 62 289, 142 119, 142 215 и 216 432 руб. для показателя эффективности «число пациенто-лет без осложнений» (рис. 4).

При рассмотрении горизонта моделирования 10 лет по критерию эффективности «число пациенто-лет без осложнений» стратегия использования ипраглифлозина доминировала над стратегией применения эмпаглифлозина как более дешёвая альтернатива при схожих показателях эффективности (при снижении суммарных затрат на 149 222 руб. в пользу стратегии ипраглифлозина эффективность увеличилась на 0,07). Таким образом, при сравнении данных стратегий можно сказать, что переход на ипраглифлозин в качестве терапии СД 2 типа является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности на данном горизонте моделирования (рис. 4).

При сравнении ипраглифлозина с вариантом отсутствия терапии прирост затрат для стратегии ипраглифлозина составил 217 882 руб. при приросте эффективности 0,46 пациенто-лет. Соответствующий показатель ICER был равен 473 260 руб., что значительно ниже порога готовности общества платить. Аналогичные результаты были при сравнении ипраглифлозина с дапаглифлозином: прирост затрат составил 15 806 руб., при этом эффективность увеличивалась на 0,11. Соответствующий показатель ICER был равен 140 332 руб., что также ниже порога готовности общества платить. Таким образом, при сравнении данных стратегий можно сказать, что переход на ипраглифлозин в качестве терапии СД 2 типа является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности

на данном горизонте моделирования. В случае сравнения ипраглифлозина со стратегией использования метформина прирост затрат для ипраглифлозина составил 178 741 руб., при этом эффективность увеличивалась незначительно — на 0,03. Инкрементальный показатель ICER для ипраглифлозина был равен 6 172 192 руб., что значительно выше порога готовности общества платить. Таким образом, при столь схожих показателях эффективности относительно данных стратегий нельзя однозначно сказать, что переход на ипраглифлозин является экономически целесообразным (табл. 7).

Графическое представление итогов анализа «затраты—эффективность» для терапии стратегиями сравнения представлено на рис. 5.

#### Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения входных показателей. При одновременном многократном изменении входных параметров стратегия применения ипраглифлозина продолжала доминировать над стратегией эмпаглифлозина, обладая меньшими затратами при схожих показателях эффективности. При сравнении с другими альтернативами применение ипраглифлозина оставалось более дорогостоящей альтернативой при схожих показателях эффективности для стратегий применения терапии (облака значений в значительной степени перекрываются). Относительно отсутствия терапии использование ипраглифлозина продолжало показывать более высокую эффективность при более высоких затратах. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

#### Анализ влияния на бюджет — оценка экономических последствий

Целевая популяция, для которой предусмотрено применение включённых в исследование ПССП, составляла 72 143 пациентов. В расчёт входили прямые медицинские затраты, связанные с применением стратегий сравнения. Средневзвешенные затраты на одного пациента в год при применении стратегии ипраглифлозина составляют 31 182 руб. Расходы на стратегию эмпаглифлозина составляют 61 291 руб. в расчёте на одного пациента. В случае применения дапаглифлозина средневзвешенные затраты составляют 30 032 руб. на одного пациента в год (табл. 8).

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий лекарственной терапии в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й годы АВБ представлены в табл. 9.

Таким образом, общие прямые медицинские затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на исходную численность целевой попу-

ляции в 72 143 пациентов с СД 2 типа составили 3 068 642 424 руб. Анализ динамики экономических последствий применения ипраглифлозина у пациентов в качестве пероральной сахароснижающей терапии СД 2 при применении рассматриваемых стратегий с учётом изменения частот назначения показал, что на первый год АВБ затраты на терапию возрастут на 0,1 % и составят 3 072 789 573 руб. Начиная со второго года затраты начнут понижаться и к третьему году разница составит 3,3 %, а затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии будут равны 2 968 334 099 руб. в расчёте на целевую популяцию. На конец четвёртого года расходы снизятся на 5,3 % и затраты на ожидаемый вариант терапии составят 2 904 868 819 руб., а к концу пятого года АВБ затраты сократятся на 6,7 % в расчёте на целевую популяцию и станут равны 2 863 879 775 руб. (табл. 9) (рис. 6).

Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение пяти лет АВБ представлено на рис. 7.

Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат (рис. 8) демонстрирует следующее: расширение использования ипраглифлозина для терапии СД 2 типа в целевой популяции приводит к снижению прямых медицинских затрат на терапию данной группы пациентов после незначительного роста расходов в начале: при увеличении доли применения ипраглифлозина до 5 % затраты увеличатся на 0,1 % относительно текущего варианта терапии; при использовании у 10 % на второй год АВБ будет наблюдаться снижение затрат на 1,2 %. При расширении использования ипраглифлозина до 15 % на 3-й год АВБ затраты сократятся на 3,3 %; применение ипраглифлозина у 20 % на 4-й год АВБ приведёт к снижению затрат на 5,3 %, а при расширении применения данного ПССП до 25 % на 5-й год АВБ прямые затраты сократятся на 6,7 % до 2 863 879 775 руб. в расчёте на целевую популяцию, при этом суммарный экономический эффект внедрения ипраглифлозина за пять лет составит 501 539 327 руб.

Таблица 7

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 10 лет)

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффект. (относительно ипраглифлозина)	ICER
Ипраглифлозин	314 996		2,22		
Нет терапии	97 114	-217 882	1,76	-0,46	473 260
Метформин	136 255	-178 741	2,19	-0,03	6 172 192
Эмпаглифлозин	464 219	149 222	2,14	-0,07	Доминирует ипраглифлозин
Дапаглифлозин	299 190	-15 806	2,10	-0,11	140 332

Примечания: ПЗ — прямые затраты; ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный показатель соотношения затрат и эффективности.

Таблица 8

Текущая практика лечения

Терапия	Средневзвешенные прямые затраты на терапию	Число пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.
Ипраглифлозин	31 182	-	-
Эмпаглифлозин	61 291	28 857	1 768 668 616
Дапаглифлозин	30 032	43 286	1 299 973 809

Таблица 9

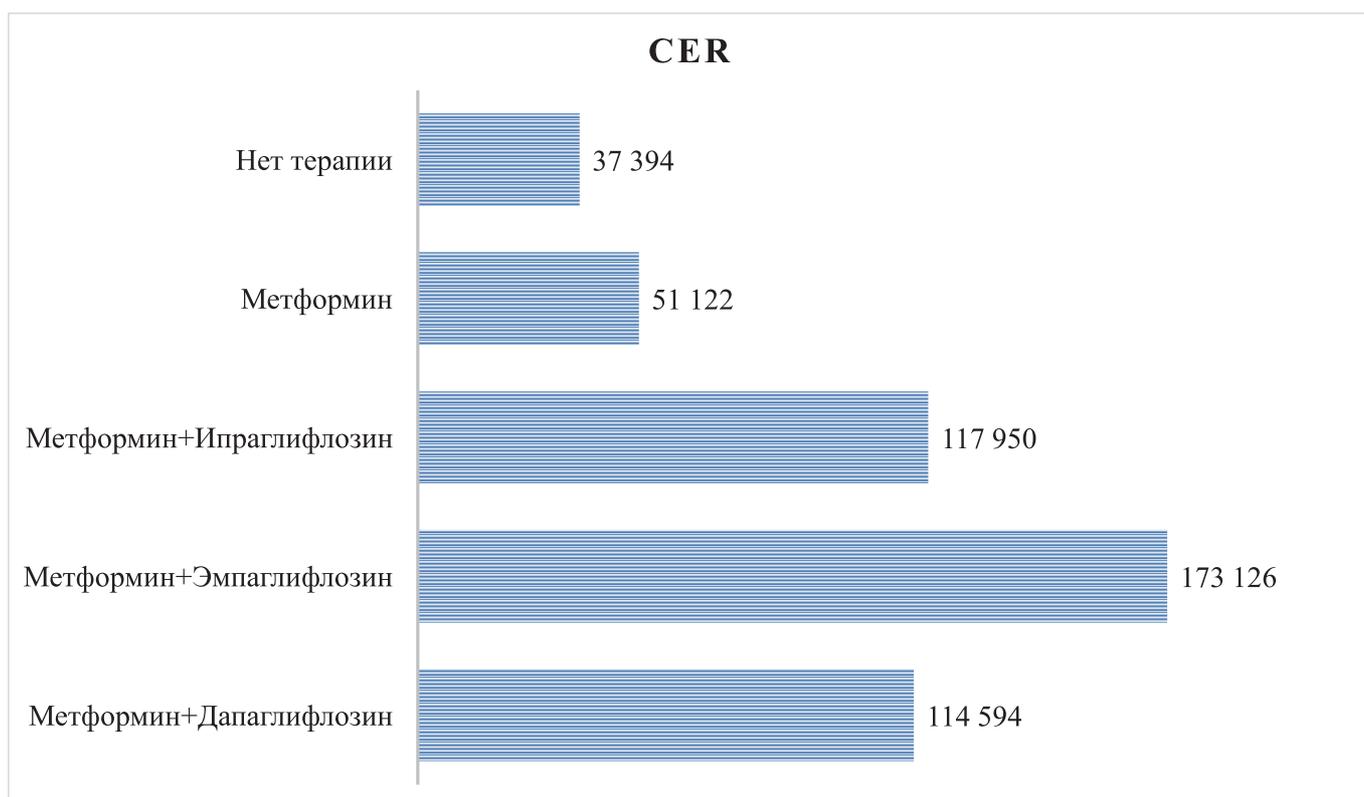
Разница в прямых затратах

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	3 068 642 424,80	3 072 789 573,05	4 147 148,25
2-й год АВБ	3 068 642 424,80	3 031 800 529,30	-36 841 895,50
3-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 968 334 099,35	-100 308 325,45
4-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 904 868 819,15	-163 773 605,65
5-й год АВБ	3 068 642 424,80	2 863 879 775,40	-204 762 649,40

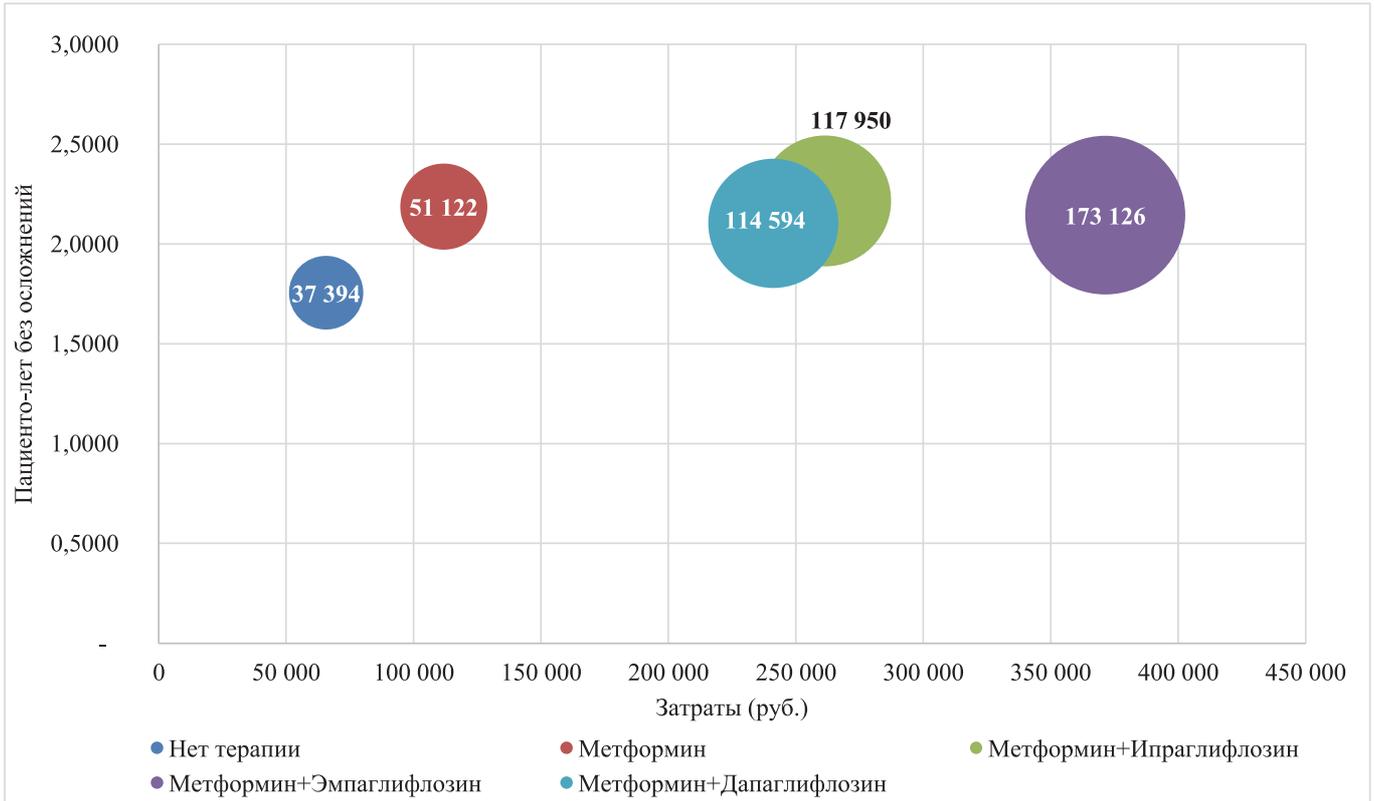
Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет.



**Рис. 3.** Эффективность (число пациенто-лет без осложнений за 10 лет) в группах сравнения.

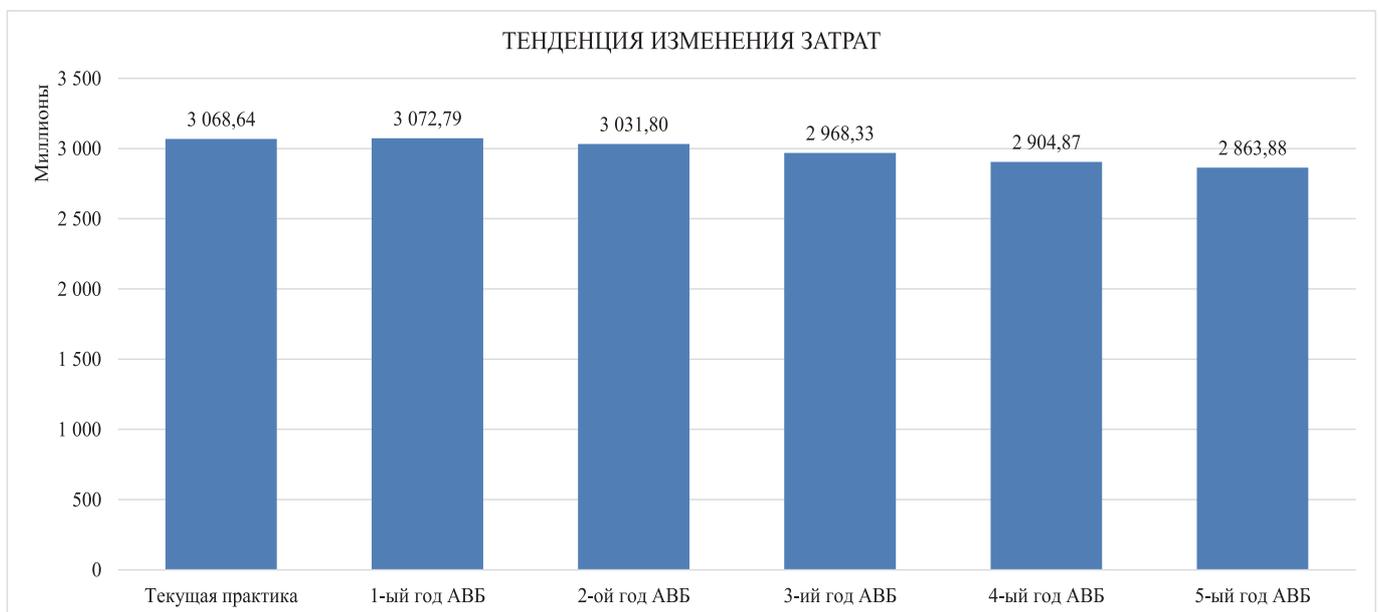


**Рис. 4.** Показатель CER в группах сравнения



**Рис. 5.** Соотношение затрат и показателя эффективности (число пациенто-лет без осложнений), горизонт моделирования 10 лет

Примечание: подписи соответствуют значениям CER.



**Рис. 6.** Тенденция изменения суммарных прямых медицинских затрат

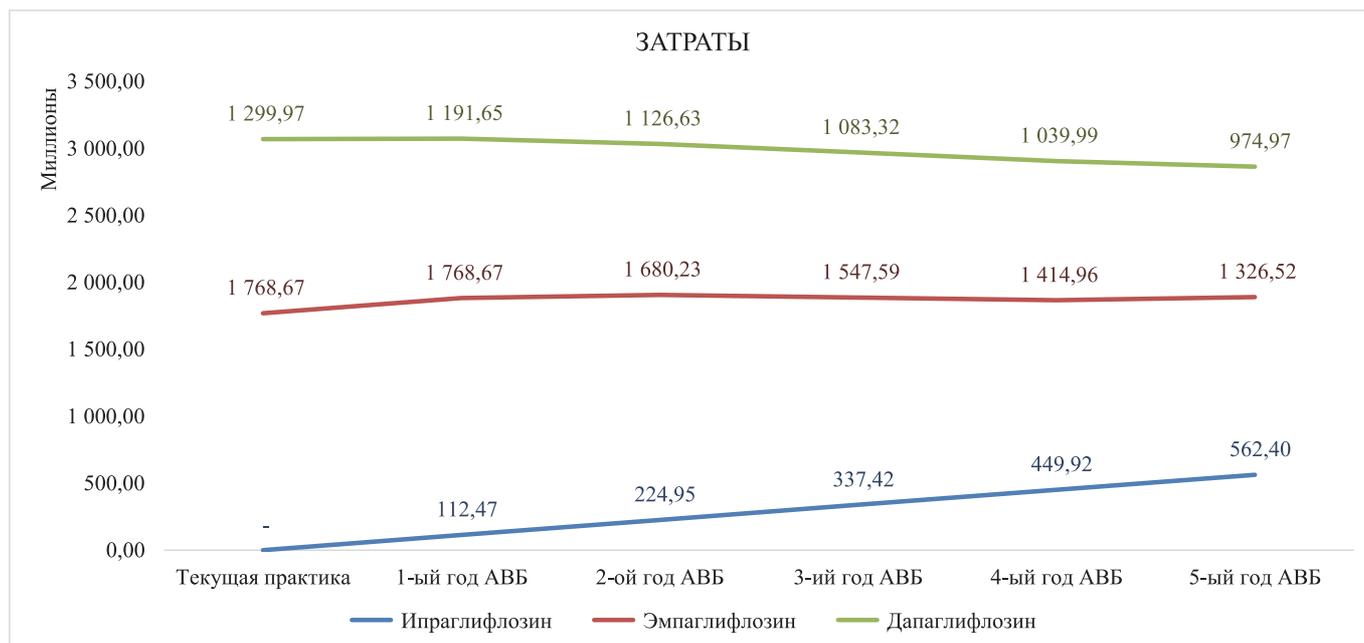


Рис. 7. Прямые затраты на текущий вариант терапии, а также в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й год АВБ

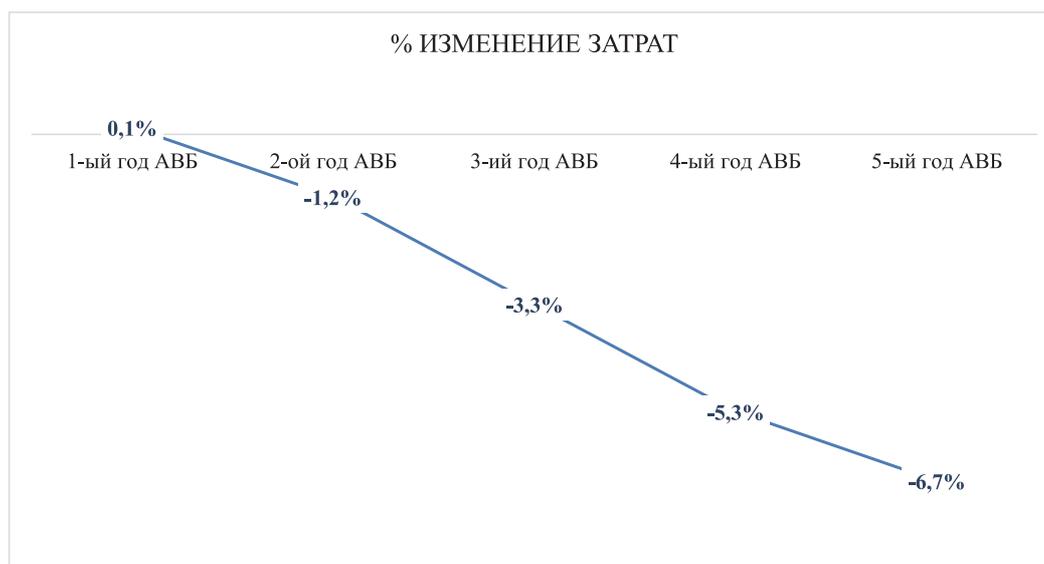


Рис. 8. Тенденция изменения суммарных прямых затрат

### Анализ чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели АВБ

Однофакторный анализ чувствительности выполняли путём многократного изменения таких ключевых показателей, как частота назначений ПССП и стоимость лекарственных препаратов, отклоняя параметры от исходных значений основного сценария. При одностороннем изменении частоты назначений сравниваемых стратегий терапии СД 2 типа при имитационном моделировании методом Монте-Карло в среднем была показана отрицательная динамика на протяжении 5 лет, таким образом на каждом году АВБ наблюдалась экономия затрат. При этом в краткосрочной перспективе для 1-го, 2-го и 3-го годов могли наблюдаться положительные значения при максимальных отклонениях в частоте назначений. Начиная с 4-го года 100 % испытаний показывали нейтральные или отрицательные значения. При изменении стоимости сравниваемых стратегий итоговая разница затрат на терапию СД 2 типа при имитационном моделировании методом Монте-Карло в среднем также показывала отрицательную динамику на протяжении 5 лет, таким образом на каждом году АВБ наблюдалась экономия затрат. При этом при рассмотрении максимально возможных отклонений наблюдались положительные значения (до 11,7 % на пятом году АВБ). Аналогичные результаты были получены и при одновременном изменении стоимости и частоты назначения сравниваемых альтернатив: итоговая разница затрат была в среднем отрицательной для каждого года АВБ при моделировании методом Монте-Карло, при этом для максимальных отклонений могла наблюдаться положительная динамика. Таким образом, модель более чувствительна к изменению стоимости сравниваемых стратегий. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

### Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка терапии СД 2 типа ипраглифлозином в комбинации с метформином в сравнении с комбинациями с метформином эмпаглифлозина и дапаглифлозина. Основой клинико-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель СД 2 типа, которая описывает взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др., а также частоты осложнений сахарного диабета. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам рандомизированных клинических исследований. К прямым медицинским затратам относили:

затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа, затраты на сахароснижающую терапию, затраты на лечение и реабилитацию при поздних осложнениях диабета (нефропатия, ретинопатия, сердечно-сосудистые осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Было показано, что суммарные прямые медицинские затраты на терапию ипраглифлозин+метформин составили 288 716 руб./пац./год, что на 55 % ниже в сравнении с эмпаглифлозином и на 24 % выше в сравнении с дапаглифлозином. Эффективность сравниваемых режимов сахароснижающей терапии оставалась сопоставимой.

В сравнении с другими режимами сахароснижающей терапии применение ипраглифлозина позволяет продемонстрировать экономию затрат бюджета здравоохранения в первую очередь за счёт уменьшения числа пациентов, получающих эмпаглифлозин. При горизонте моделирования анализа влияния на бюджет 3 года экономия затрат в среднем к третьему году составит не менее 1,7 %.

### Выводы

- 1) Ипраглифлозин+метформин является экономически обоснованной стратегией в сравнении со стратегией эмпаглифлозин+метформин.
- 2) Комбинация ипраглифлозина с метформином в сравнении с комбинацией дапаглифлозин + метформин является экономически целесообразной с позиции соотношения стоимости и эффективности.
- 3) Применение ипраглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа позволяет добиться экономии затрат системы здравоохранения.

### 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.** Колбин А.С. — концепция исследования, редактирование статьи; Курылёв А.А. — обзор литературы, расчёты, написание статьи; Балыкина Ю.Е. и Проскурин М.А. — расчёты, редактирование рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Алексеевой Я.Г. (АО «Астеллас Фарма») за правки медицинского текста окончательной версии статьи, публикуемой при поддержке компании «Астеллас Фарма».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колбин Алексей Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

**Курылёв Алексей Александрович**

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

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

**Балыкина Юлия Ефимовна**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

**Проскурин Максим Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

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

**Kolbin Alexey S.**

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

**Kurylev Alexey A.**

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN code: 4470-7845

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

**Balykina Julia E.**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

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

**Proskurin Maksim A.**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

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

Литература / References

- IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. Diabetesatlas.org. 2020 [cited 16 December 2020]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/>
- <https://www.nature.com/articles/s41598-020-71908-9>
- [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy\\_diabet\\_2\\_tipa\\_u\\_vzroslyh.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf)
- Tsuyoshi Ohkura. Ipragliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor developed in Japan. *World J Diabetes*. Feb 15, 2015;6(1):136-144. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.136.
- [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fb10db64-4cd6-4bb1-8549-70f5a51bae6d&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fb10db64-4cd6-4bb1-8549-70f5a51bae6d&t=)
- Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1125-36. DOI: 10.2337/diacare.22.7.1125.
- Hex N, Bartlett C, Wright D et al. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med*. 2012;29(7):855-62. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03698.x
- Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(S1):S5-S12. DOI: 10.1007/s00125-002-0858-x.
- Kolbin AS, Mosikyan AA, Kurylev AA et al. Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2015;(4):53-63. (In Russ.).
- Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курылев А.А. и др. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза // *Фармакоэкономика*. 2013;6(2):24-31. [Kolbin AS, Khmelnitskiy OK, Kurylev AA et al. First russian type 2 diabetes mellitus simulation model with discreet events modeling. Health-economic analysis. *Pharmacoeconom*. 2013;6(2):24-31. (In Russ).]
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD002966.
- Domecq JP. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):363-70. DOI: 10.1210/jc.2014-3421.
- J Ma et al. Comparison of Metformin and Repaglinide Monotherapy in the Treatment of New Onset Type 2 Diabetes Mellitus in China. *J Diabetes Res*. 2014;2014:294017. DOI: 10.1155/2014/294017.
- HJ Lambers Heerspink et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):853-62. DOI: 10.1111/dom.12127.
- Roden M et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov;1(3):208-19. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- Tsurutani Y et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2675-2679. DOI: 10.1111/dom.13421.
- Nakamura I et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb;19(3):189-201. DOI: 10.1080/14656566.2017.
- Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59. DOI: 10.1007/s00125-004-1527-z.

19. Mueller E, Maxison-Bergemann S, Gultyaev D et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Apr;8(2):219-36. DOI: 10.1089/dia.2006.8.219.
20. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016 Jun;52(3):458-80. DOI: 10.1007/s12020-015-0841-1.
21. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. общие положения»: приказ № 163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011. [Об утверждении отраслевого стандарта «kliniko-ekonomieskie issledovaniya. obshchie polozheniya»: Order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2011. (In Russ).]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/901823470>. Ссылка активна на 08.12.2020.
22. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11 июня 2014 г. № 568-ст // [Электронный ресурс]. [National standard of the Russian Federation. GOST R 56044-2014. Evaluation of medical technologies. General provisions. Approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation of June 11, 2014 N 568-st. [Internet]. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200111499>. Ссылка активна на 08.12.2020.
23. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст // [Электронный ресурс] [National standard of the Russian Federation. GOST R 57525-2017. Clinical and economic research. General requirements. Approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of July 6, 2017 N 655-st. [Internet]. (In Russ).] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>. Ссылка активна на 08.12.2020.
24. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. / Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. — М.: Издательство ОКИ; 2013. — 40 с. [Evaluation of medical technologies, Recommendations 2013. Ed by Belousov YuB. Moscow: Publishing OKI; 2013. (In Russ).]
25. Jansen JP et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):417-28. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
26. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
27. Омельяновский В.В. и др. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. [Электронный ресурс]. [Omelyanovsky VV et al. Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of drugs. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/ETmwS>. Ссылка активна на 08.12.2020.
28. Пахомов Я., Вознесенский Н. Сравнительная клиническая и фармакоэкономическая эффективность ипраглифлозина в терапии сахарного диабета 2 типа в сравнении с дапаглифлозином и эмпаглифлозином. Подготовлено Medical advisers group | подразделение ООО Сиарэй Клуб. [Pakhomov Ya, Voznesensky N. Comparative clinical and pharmacoeconomical efficacy of ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in comparison with dapagliflozin and empagliflozin. Prepared by Medical advisors group / a division of Siaray Club LLC. (In Russ).].
29. АТС/DDD Index 2015. — [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
30. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. [State register of marginal selling prices. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.
31. Реестр государственных закупок. [Электронный ресурс]. [Register of public procurement. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://zakupki.gov.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.
32. Постановление Правительства России от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Resolution of the Government of Russia of 10.12.2018 N 1506 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov». (In Russ).]
33. Генеральное тарифное соглашение ОМС, 2019 год [Электронный ресурс]. [General Tariff Agreement of the МНН, 2019. [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://www.spboms.ru> Ссылка активна на 08.12.2020.

# Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики

Сикачѳв В. В.<sup>1</sup>, Горин В. В.<sup>1</sup>, Колбин А. С.<sup>2</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Маркет Аксесс Солюшенс», Россия, Москва

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

<sup>3</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва

**Аннотация.** В статье описываются современные юридические аспекты проведения исследований реальной клинической практики как в странах Европейского союза и США, так и в России и странах-участницах ЕАЭС.

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

## Для цитирования:

Сикачѳв В.В., Горин В.В., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.64-69. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-64-69

## Legal aspects of conducting real-world studies

Sikachev VV<sup>1</sup>, Gorin VV<sup>1</sup>, Kolbin AS<sup>2</sup>, Belousov DY<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — LLC «Market Access Solutions», Russia, Moscow

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

<sup>3</sup> — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow

**Abstract.** The article describes the modern legal aspects of conducting research on real clinical practice both in the European Union and United States of America, as well as in Russia and EAEU member states.

**Keywords:** real clinical practice; post-authorisation clinical study; non-interventional clinical study; real-world data; real-world evidence

## For citation:

Sikachev VV, Gorin VV, Kolbin AS, Belousov DY. Legal aspects of conducting real-world studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2020;5:64-69. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-64-69

## Введение

Несмотря на то что за рубежом исследования реальной клинической практики (*англ.* real-world studies), как явление и как правовой институт, известны довольно давно, даже в США и странах Европы законодательное и отраслевое их регулирование различается детализацией от страны к стране. Однако во многих странах в законодательстве могут существовать только самые общие упоминания об исследованиях реальной клинической практики. Учитывая важность исследований реальной клинической практики для научных целей, такому пренебрежению со стороны законодателей можно только удивляться. Фирмы — разработчики и производители фармацевтической продукции, желающие провести исследования реальной клинической практики, поставлены перед необходимостью руководствоваться правилами по Надлежащей эпидемиологической практике (НЭП, *англ.* Good Epidemiological Practice, GEP), разработанными в США для приме-

нения в табачной промышленности при проведении исследований влияния табакокурения, требованиями международных медицинских сообществ и индустриальных ассоциаций, а также собственными внутренними стандартными операционными процедурами. То есть специальные требования к таким исследованиям в большинстве стран действуют на уровне саморегулирования и направлены на обеспечение качества проектов и их этичности [1].

В области правоприменительной практики регулирования данной группы исследований наиболее далеко продвинулись в США и Европейском союзе.

Рассмотрим их более скрупулѳзно.

## Соединѳнные Штаты Америки

Законодательная база в США опирается на три основных документа. Первое — это Закон о медицинских информационных технологиях (HITECH, 2009 г.) — способствовал более широкому внедрению электронных медицинских карт. Далее, в Законе

о лечении в XXI веке (21<sup>st</sup> Century Cures Act, 2016 г. Public Law 114—255) показано, что FDA при регистрации нового показания для лекарственного препарата должно использовать совокупность доказательств из реальной клинической практики. Вообще, данный закон был предназначен для ускорения разработки медицинской продукции, чтобы быстрее и эффективнее предоставлять инновации пациентам, которые в них нуждаются.

Среди других положений, в 2017 году в Закон о плате за рецептурные лекарственные препараты (*англ.* Prescription Drug User Fee Act, 1992 г.) были внесены поправки — добавили статью 505F «Использование доказательств из реальной клинической практики» (*англ.* Utilizing real world evidence) [2], что создало основу для оценки потенциального использования совокупности доказательств из реальной клинической практики. Благодаря этим поправкам, необходимо использовать совокупность доказательств из реальной клинической практики для принятия регулирующих решений.

В 2018 году была предложена Рамочная программа по совокупности доказательств в реальной клинической практике (*англ.* Framework for FDA's Real-World Evidence Program) [3]. Она включает демонстрационные проекты, привлечение заинтересованных сторон во внутренние процессы, с тем чтобы внести вклад старшего руководства фирм — разработчиков и производителей фармацевтической продукции в оценку доказательств из реальной клинической практики и содействовать совместному обучению и последовательности в применении стратегии. Кроме того, данная Рамочная программа будет включать руководящие документы для оказания помощи разработчикам, заинтересованным в использовании данных реальной клинической практики для формирования совокупности доказательств в поддержку нормативных решений FDA.

В 2019 году FDA подготовило проект «Предоставление документов при проведении исследований реальной клинической практики и совокупности доказательств из реальной клинической практики для лекарственных и биологических препаратов» (*англ.* Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics) [4], в котором описаны источники таких данных. Это данные, полученные из:

- электронных медицинских архивов;
- базы данных страховых компаний и выставленных счетов за медицинские услуги (*англ.* billing activities);
- данных из системы фармаконадзора;
- регистров пациентов по нозологическим формам;
- исследований исходов, сообщаемых пациентом;
- других источников, которые могут информировать о состоянии здоровья пациента, таких как носимые медицинские мобильные устройства.

С позиции FDA [4], прагматические клинические исследования или большие упрощённые рандомизированные исследования могут быть полезны при регистрации нового лекарственного препарата.

Данные реальной клинической практики могут быть использованы в качестве контроля в несравнительных исследованиях. Наблюдательные исследования могут быть использованы для сбора информации для поддержки данных по эффективности ЛП. Для оценки безопасности ЛП могут применяться пострегистрационные исследования безопасности.

### Европейский союз

В 2016 году в Европейском союзе (ЕС) были приняты рекомендации «Научное руководство по пострегистрационным исследованиям эффективности» (*англ.* Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies) [5], согласно которому к пострегистрационным исследованиям эффективности относятся рандомизированные клинические исследования (например, прагматические клинические исследования) и нерандомизированные клинические исследования (сравнительные исследования в параллельных группах и исследования с историческим контролем).

Описаны два основных подхода к получению данных, то есть первичный сбор данных или вторичное использование существующих данных (например, из электронных медицинских карт). Клинические исследования в целом будут опираться на сбор первичных данных, и напротив, использование электронных медицинских карт для облегчения проведения клинических исследований является вторичным источником данных [5].

Набор пациентов, информированное согласие, конфиденциальность, обеспечение анонимности пациента и надлежащее документирование информации о пациенте — это области, которые всё ещё должны рассматриваться в соответствии с применимыми (местными) юридическими и этическими требованиями для клинических исследований. Подчёркивается, что прагматические клинические исследования и наблюдательные исследования могут сыграть особую роль в изучении ЛП в реальной клинической практике [5].

Регуляторные органы ЕС могут требовать от держателей регистрационных удостоверений на ЛП создавать или работать с существующим регистром для поддержки пострегистрационного сбора данных об эффективности и безопасности ЛП при применении в рутинной медицинской практике. При этом рекомендуется использовать существующие регистры по нозологиям, поскольку они позволяют продолжать оценку исходов заболевания и сравнивать различные варианты лечения с использованием аналогичной методологии. Данные существующих регистров могут быть дополнены связью с внешними источниками данных.

Если необходимо инициировать создание нового регистра, то он должен основываться на соответствующих методологических стандартах и описываться в протоколе [5].

### Российская Федерация

Анализ исследований реальной клинической практики в России говорит о возрастающем интересе научно-медицинского сообщества и фармацевтических производителей к данной теме. Однако это внимание сталкивается с отсутствием понимания базовых принципов, правил и стандартов проведения подобного рода исследований. Если проведение интервенционных клинических исследований в Российской Федерации (РФ) регламентируется достаточно строго и единообразно, то в отношении исследований реальной клинической практики этого сказать нельзя.

В Федеральном законе № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. определены требования только к интервенционным клиническим исследованиям лекарственных препаратов.

Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) [6], как и введенные приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 года № 200н «Правила надлежащей клинической практики» [7], относятся только к интервенционным клиническим исследованиям.

Федеральный закон от 12.04.2010 года № 61-ФЗ в статье 4 п. 44 «Об обращении лекарственных средств» (далее по тексту — Закон № 61-ФЗ) впервые дал определение **пострегистрационному клиническому исследованию** — *клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие* [8].

Если мы внимательно прочтём вышеуказанные цели: сбор дополнительных данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата, выявление нежелательных реакций, то увидим, что они в значительной степени совпадают с целями исследований реальной клинической практики.

Однако Закон № 61-ФЗ, в принципе, не разрешает проведение исследований реальной клинической практики, поскольку правило «всё, что не запрещено, то разрешено» в регулировании в области здравоохранения не применяется.

По настоящее время Министерством здравоохранения РФ или Росздравнадзором РФ не созданы процедуры регистрации исследований реальной

клинической практики как пострегистрационного клинического исследования. Не имеется каких-то существенных данных о конкретных действиях Министерства здравоохранения РФ или Росздравнадзора РФ, направленных на оспаривание или пресечение проведения исследований реальной клинической практики. Несмотря на это, в силу буквы закона, до последнего времени данный вопрос считаем неурегулированным, и если бы регуляторные органы решили занять жёсткую позицию и оспорили проводимые в РФ исследования реальной клинической практики, фармацевтические компании могли бы столкнуться со сложностями при обосновании законности их проведения.

Следует отметить, что делались предложения внести в проект Закона № 61-ФЗ определение «неинтервенционное исследование», к которым отчасти относятся исследования реальной клинической практики. Так, в январе 2010 года Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) предлагала внести в проект Закона № 61-ФЗ следующее определение: «наблюдательное (неинтервенционное) исследование — пострегистрационное клиническое исследование, в котором применение лекарственного препарата осуществляется на основе общей характеристики лекарственного препарата, назначение лекарственного препарата не зависит от решения включить пациента в исследование, а процедуры исследования не предполагают распределения пациентов в определённую группу лечения и использования дополнительных методов диагностики и лечения, не предусмотренных стандартной медицинской практикой» [9].

Вводимый нами термин «реальная клиническая практика» в предложениях АОКИ звучит как «стандартная медицинская практика».

Кроме того, в предложениях АОКИ указано, что неинтервенционные исследования не предполагают какого-либо медицинского вмешательства в стандартную медицинскую практику, а смысл состоит только в сборе необходимой информации; не требуется такого же регулирования, как у интервенционных клинических исследований, поскольку не предполагается использование ЛП вне зарегистрированных показаний к применению или каких-либо дополнительных процедур для субъектов таких исследований.

Поэтому для проведения таких исследований не требуется получение специального разрешения регулирующих органов, но требуется лишь одобрение Этического комитета, если используются персональные данные субъектов, а также не требуется оформление страховки для пациентов и прочего.

В письме Федеральной антимонопольной службы (ФАС) от 1 июля 2013 г. о внесении изменений в Закон № 61-ФЗ предлагалась очень близкая формулировка: «наблюдательное (неинтервенционное) клиническое

исследование лекарственного препарата — исследование, проводимое с целью дополнительного сбора данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата после его регистрации и выхода на фармацевтический рынок, в котором назначение лекарственного препарата не зависит от решения включить пациента в исследование, применение лекарственного препарата осуществляется на основе общей характеристики лекарственного препарата, а процедуры исследования не предполагают распределения пациентов в определённую группу лечения и использования дополнительных методов диагностики и лечения, не предусмотренных стандартной медицинской практикой» [10].

Вводимый нами термин «реальная клиническая практика» в предложениях ФАС звучит как «стандартная медицинская практика».

Там же содержались и предложения о порядке проведения таких исследований с федеральным их регулированием [10].

В качестве инициаторов неинтервенционного исследования зарегистрированных лекарственных препаратов указывались фармацевтические компании, медицинские организации, профессиональные врачебные ассоциации, образовательные учреждения высшего и дополнительного профессионального образования, научно-исследовательские организации, органы исполнительной власти субъекта РФ, органы местного самоуправления, осуществляющие функции в сфере охраны здоровья граждан [10].

Для получения разрешения на проведение пострегистрационного наблюдательного (неинтервенционного) клинического исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти предлагалось представлять следующие документы и данные [10]:

- 1) заявление о получении разрешения на проведение неинтервенционного исследования;
- 2) документ, подтверждающий уплату государственной пошлины за рассмотрение заявления;
- 3) протокол исследования, содержащий в том числе статистическую оценку объёма выборки, необходимого для достоверного подтверждения основной цели исследования;
- 4) форму информированного согласия субъектов исследования на обработку персональных данных, если только такая обработка не осуществляется исключительно врачом-исследователем;
- 5) перечень медицинских организаций, находящихся на территории РФ, в которых планируется проведение неинтервенционного исследования.

Принятие решения о проведении неинтервенционного исследования предполагалось в течение 30 дней со дня поступления документов [10].

Основанием для отказа в выдаче разрешения могло быть только представление заявителем неполного комплекта документов и/или предоставление недостоверных сведений [10].

Подразумевался стандартный порядок этической экспертизы неинтервенционного исследования [10].

Перечень организаций, получивших разрешение на проведение пострегистрационных наблюдательных (неинтервенционных) клинических исследований, а также данные о максимальном разрешённом количестве пациентов, которые могут быть включены в неинтервенционное исследование, предлагалось публиковать и размещать на официальном сайте в сети Интернет уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, который также должен был осуществлять ведение реестра выданных разрешений [10].

Предлагалось ограничить количество пациентов, принимающих участие в неинтервенционном исследовании, 10 % от числа пациентов, у которых на дату начала его проведения было диагностировано изучаемое заболевание (30 % для пациентов с орфанными заболеваниями) [10].

Инициатору проведения неинтервенционных исследований предлагалось представлять Отчёт о результатах в уполномоченный федеральный орган, выдавший разрешение на их проведение, с указанием сведений обо всех медицинских организациях, в которых были проведены исследования, с приложением списка медицинских работников, проводивших исследования, и о количестве пациентов, отдельно по каждой медицинской организации, принявших участие в неинтервенционных исследованиях, и критериях включения и/или невключения пациентов [10].

Следует ещё раз подчеркнуть, что в действующей в настоящее время редакции закона № 61-ФЗ предложения АОКИ и ФАС отсутствуют.

### Евразийский экономический союз

Евразийский экономический союз (ЕАЭС) поставил трюеточие в данном вопросе. В 2016 году решением Совета Евразийской экономической комиссии (далее по тексту — Комиссия ЕАЭС) на регуляторном уровне для РФ было дано развёрнутое определение неинтервенционным исследованиям [11], к которым, как мы говорили выше, отчасти относятся и исследования реальной клинической практики.

Напомним, что, в силу ст. 15 п. 4 Конституции РФ и на основании п. 13 Положения о Евразийской экономической комиссии, положения международного права превалируют над национальным законодательством РФ, а решения Комиссии ЕАЭС подлежат непосредственному применению на территории РФ.

В Правилах надлежащей клинической практики государств — членов ЕАЭС (НКП, *англ.* Good Clinical Practice, GCP) [12] содержится следующее определение:

**неинтервенционное клиническое исследование** (НИИ, *англ.* non-interventional clinical study, NIS) — исследование, которое соответствует следующим

требованиям: лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата; решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование; к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Правила Надлежащей практики фармаконадзора государств — членов ЕАЭС (НПФ, *англ.* Good Pharmacovigilance Practice, GVP) содержат аналогичное определение неинтервенционного исследования [13].

Таким образом, представляется, что в настоящее время проведение неинтервенционных исследований реальной клинической практики на территории РФ является законным и обоснованным в случаях, когда они отвечает следующим требованиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, а назначается согласно рутинной медицинской практике;
- назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры;
- для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Может возникнуть вопрос: «Необходимо ли для проведения исследования реальной клинической практики уведомлять или получать разрешение Министерства здравоохранения РФ?» Представляется, что ответ на данный вопрос — нет. Закон не предусматривает таких требований, а у Министерства здравоохранения РФ не предусмотрено процедуры принятия такого уведомления или выдачи разрешения.

Таким образом, для проведения исследования реальной клинической практики достаточно заключить соответствующий Договор с учреждением (или учреждениями) здравоохранения, в котором оно будет проводиться, и заручиться поддержкой Этического комитета.

Из вышесказанного можно сделать следующие выводы:

- 1) сегодня проведение неинтервенционных исследований реальной клинической практики на территории РФ соответствует применимому законодательству;
- 2) как следует из изложенной выше логики, может наблюдаться некоторое противоречие между действующим законодательством РФ (в виде Закона № 61-ФЗ) и законодательством ЕАЭС, в связи с чем может быть рекомендовано приведение национального законодательства в соответствие с законодательством ЕАЭС или хотя бы выпуск официального разъяснения о непротиворечии положений главы 7 Закона № 61-ФЗ Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС;
- 3) как на международной арене, так и в России на настоящий момент исследования реальной клинической практики не урегулированы на законодательном уровне с надлежащей степенью детализации. Принимая во внимание важность таких исследований для научных целей, было бы полезно разработать Правила проведения таких исследований. Это упростило бы работу фармацевтических компаний, медицинских организаций, профессиональных врачебных ассоциаций, образовательных учреждений высшего и дополнительного профессионального образования, научно-исследовательских организаций, органов исполнительной власти субъектов РФ, органов местного самоуправления, осуществляющих функции в сфере охраны здоровья граждан, сняло бы излишнюю нервозность участников, связанную с боязнью нарушить регуляторные требования, и способствовало бы увеличению количества и качества исследований реальной клинической практики, что, в свою очередь, было бы верным шагом в сторону разработки эффективной и безопасной лекарственной терапии.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Сикачёв В.В., Горин В.В. — написание текста; Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сикачѳв Василий Валериевич**

директор по правовым вопросам ООО «Маркет Аксес  
Солюшенс», Россия, Москва

**Горин Виктор Васильевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: victor.gorin@market-access-solutions.ru

д. м. н., медицинский директор ООО «Маркет Аксес  
Солюшенс», Россия, Москва

**Колбин Алексей Сергеевич**

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ведущий специалист ООО «Центр фармакоэкономиче-  
ских исследований», Россия, Москва

**Sikachev Vasily V.**

Director of Legal Affairs, LLC «Market Access Solutions»,  
Russia, Moscow

**Gorin Victor V.**

**Corresponding author**

e-mail: victor.gorin@market-access-solutions.ru

D. Sci. in Medicine, Medical Director of LLC «Market Access  
Solutions», Russia, Moscow

**Kolbin Alexey S.**

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

D. Sci. in Medicine, Professor, Head of the Department of  
Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI  
HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russia, St. Petersburg;  
professor of the Department of Pharmacology, Medical  
Faculty, SPbSU, Russia, St. Petersburg

**Belousov Dmitry Yu.**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

Leading expert of LLC «Center for Pharmacoeconomics  
Research», Russia, Moscow

## Литература / References

1. Исследования реальной клинической практики / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов и др. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5. [Research of real clinical practice / AS Kolbin, DYu Belousov, S. K. Zyryanov et al. Moscow: OKI publishing house: Buki Vedi; 2020. II. ISBN 978-5-4465-2902-5. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/Qkeep>.
2. 21<sup>st</sup> Century Cures Act. Режим доступа: <https://clck.ru/R5rmY>.
3. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Available from: <https://clck.ru/R5rog>.
4. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA fo Drugs and Biologics Guidance for Industry. Draft guidance document. Available from: <https://clck.ru/R5rpj>.
5. Post-authorisation efficacy studies: questions and answers. Available from: <https://clck.ru/R5rrP>.
6. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика. ГОСТ Р 52379-2005 (утв. Приказом Ростехре-гулирования от 27.09.2005 № 232-ст). [National standard of the Russian Federation. Good clinical practice. GOST R 52379-2005 (approved by order of rostehtregulirovaniya No. 232-St of 27.09.2005). (In Russ).]
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 200N of April 1, 2016 «Ob utverzhenii pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki». (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rtX>.
8. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). [Federal law «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ (poslednyaya redakciya). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/HXtEH>.
9. Предложения и замечания Ассоциации организаций по клиниче-ским исследованиям (АОКИ) к проекту Федерального закона «Об об-ращении лекарственных средств» 15.01.2010. [Suggestions and comments of the Association of clinical research organizations (AOKI) on the draft Federal law «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» 15.01.2010. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rux>.
10. Письмо Федеральной антимонопольной службы от 1 июля 2013 г. № АК/25271-ПП/13 «О проекте федерального закона «О внесе-нии изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Рос-сийской Федерации». [Letter of the Federal Antimonopoly service dated July 1, 2013 no. AK/25271-PP/13 «O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» i v stat'yu 333.32.1. chasti vtoroj Nalogovogo kodeksa Rossijskoj Federacii». (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rwj>.
11. Белоусов Д. Ю. Неинтервенционные клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №1. — С.24—33. [Belousov DU. Non-interventional studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1): 24—33. (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/R5rzo>.
12. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клиниче-ской практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 79 Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]
13. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 87 «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]

# Полиморфизм генов артериальной гипертензии у детей с ожирением и артериальной гипертензией

Маскова Г. С., Хохлов А. Л., Сироткина А. М.

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

**Аннотация.** Артериальная гипертензия (АГ) среди детей и подростков с ожирением диагностируется с частотой 24,8—40 % случаев. Патогенез АГ среди детей с ожирением продолжает изучаться в связи с определением новых генетических и эпигенетических факторов, определяющих её течение. Полиморфизм генов АГ может служить причиной поддержания повышенного сосудистого тонуса, даже при условии оптимизации нутритивного статуса ребёнка. *Цель исследования:* изучение полиморфизмов генов артериальной гипертензии AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 среди детей с ожирением и АГ в зависимости от динамики артериального давления (АД) на немедикаментозное реабилитационное лечение. *Материалы и методы.* В исследование было включено 50 детей 11—14 лет с ожирением и АГ, которым была назначена диета и курсы специальных физических упражнений в течение 6 месяцев. Проведено сравнение 2 групп детей: дети, которые сохранили АГ после лечения «АГ<sub>6мес+</sub>» и дети, у которых после лечения АГ не диагностировали, «АГ<sub>6мес-</sub>». Группу сравнения составили 34 здоровых ребёнка с нормальными массо-ростовыми показателями и АД. Проведено клиническое обследование и анализ полиморфизмов AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786. *Результаты.* Сравнительный анализ генотипических вариантов показал диспропорциональное распределение аллелей в зависимости от динамики АД. У детей группы «АГ<sub>6мес+</sub>» наблюдалось преобладание мутантных гомозиготных аллелей гена AGTR2 AA(A) 45 % (22 %) и снижение частоты выявления нормального гомозиготного аллеля GG(G) 9,0 % (9,6 %), а также была установлена сопряжённость по данным многомерного анализа с гомозиготой CC для AGT 704, гетерозиготой CT для AGT521 и гомозиготой CC для гена eNOS, чего не определялось у детей в группе «АГ<sub>6мес-</sub>» и у детей группы сравнения. *Заключение.* Выявление причинно-значимых полиморфизмов генов артериальной гипертензии у детей с ожирением позволит прогнозировать риск развития стабильной АГ и определять тактику лечения.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; дети; ожирение; артериальная гипертензия; персонализированная медицина  
**Для цитирования:**

Маскова Г.С., Хохлов А.Л., Сироткина А.М. Полиморфизм генов артериальной гипертензии у детей с ожирением и артериальной гипертензией // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.70-79. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-70-79

## Polymorphism of genes of arterial hypertension among children with obesity and arterial hypertension

Maskova GS, Khokhlov AL, Sirotkina AM  
FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

**Abstract.** Arterial hypertension (AH) among obese children and adolescents is diagnosed with a frequency of 24,8 — 40 % of cases. The pathogenesis high blood pressure (HB) among childhood obesity continues to be studied in connection with the identification of new genetic and epigenetic factors that determine its course. Polymorphism of genes of arterial hypertension can serve as a reason for maintaining increased vascular tone, even if the nutritional status of the child is optimized. *The objective* was to study polymorphisms of genes of arterial hypertension AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 among children with obesity and arterial hypertension, depending from the dynamics of blood pressure after courses of diet and physical rehabilitation. *Materials and methods.* The study has included 50 obese and hypertensive children aged 11—14 years who were prescribed diet and courses of special physical exercises for 6 months. We have compared 2 groups of children: children who have had arterial hypertension after treatment («AH<sub>6 month +</sub>») and children who had no arterial hypertension after treatment («AH<sub>6 month -</sub>»). The comparison group has consisted of 34 healthy children with normal body mass index and blood pressure. We have performed clinical and instrumental, laboratory examination, anamnestic assessment of heredity, laboratory analysis of genotypic variants AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 among the studied population of children. *Results.* Comparative analysis of genotypic variants has showed a disproportionate distribution of alleles depending on the dynamics of blood pressure. Among children о «AH<sub>6 month +</sub>» there were a predominance of mutant homozygous alleles of the gene AGTR2 AA (A) 45 % (22 %) and a decrease in the frequency a normal homozygous allele GG 9,0 % (9,6 %). We found a greater affinity of the CC homozygote for AGT 704, the CT heterozygote for AGT521 and the CC homozygote for the eNOS gene for the group of children «AH<sub>6 month +</sub>» than among children «AH<sub>6 months -</sub>» and healthy children. *Conclusion.* The revealing of causal polymorphisms of genes of arterial hypertension in obese children will allow predicting the risk of developing stable hypertension and determining treatment.

**Keywords:** gene polymorphism; children; obesity; arterial hypertension; personalized medicine

**For citation:**

Maskova GS, Khokhlov AL, Sirotkina AM. Polymorphism of genes of arterial hypertension among children with obesity and arterial hypertension. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):70-79. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-70-79

## Введение

Нарастание эпидемии ожирения среди детей приводит к раннему старту и распространению артериальной гипертензии (АГ) с сохранением этого тренда во взрослую жизнь. [1—3]. АГ среди детей и подростков с ожирением диагностируется с частотой 24,8—40 % случаев [4—7]. Патогенез АГ среди детей с ожирением продолжает изучаться в связи с определением новых генетических и эпигенетических факторов, определяющих её течение [8, 9]. Основные профилактические и терапевтические стратегии борьбы с АГ сегодня строятся исходя из концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины [10]. Значительное место в этом процессе занимает изучение генетической предрасположенности и определение показаний к генетическому обследованию для оценки персонализированных рисков развития болезни [11—14].

В патогенезе АГ особую роль играют гены-кандидаты, детерминирующие синтез ангиотензина AGT, ангиотензин-превращающего фермента (ACE), синтазы оксида азота (NOS3) и др. [15—17].

Результаты клинико-генетических сопоставлений «между полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и развитием АГ не позволяют однозначно оценить функциональную значимость генетических полиморфизмов. Мутантные аллели полиморфизмов встречаются с разной частотой в различных популяциях и не всегда ассоциируются с риском развития патологии» [18]. Недостаточно изучены полиморфизмы генов АГ у детей с ожирением в зависимости от стабильности повышенного системного сосудистого тонуса [19].

В связи с вышеизложенным, поиск генетических основ формирования и поддержания артериальной гипертензии у детей с ожирением представляет значительный научный интерес.

**Целью** настоящего исследования стало изучение полиморфизмов генов AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 и сравнительный анализ их генотипических вариантов у детей с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от динамики артериального давления на немедикаментозное реабилитационное лечение.

## Материалы и методы

В исследование было включено 50 детей в возрасте 11—14 лет с ожирением 1—3-й степени и систолической артериальной гипертензией (САГ). Показанием для включения в исследование было значение индекса массы тела (ИМТ) от +2,0 SDS до +3,9 и наличие САГ, установленной согласно Федеральным клиническим рекомендациями «Артериальная гипертензия у детей», 2016 г. [20]. Показанием для исключения из исследования было морбидное жи-

рение (ИМТ>4,0 SDS), вторичный и наследственный характер ожирения, а также вторичная (симптоматическая) АГ, связанная с эндокринной патологией, патологией сердца, почек и др.

Исследование проводилось в период 2016–2018 гг. Протокол и дизайн были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Родителями пациентов было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Наблюдение и обследование детей проводилось в условиях городской детской поликлиники. Дети соблюдали в домашних условиях назначенную диету, получили по 2 курса физической реабилитации (по 2 месяца) в поликлинике в течение 6 месяцев, не получали антигипертензивной терапии, имели сформированную приверженность лечению и положительную эффективность реабилитации через 6 месяцев от начала наблюдения (снижение ИМТ и % жировой массы в составе тела, повышение переносимости физической нагрузки).

Первую группу наблюдения составили 32 подростка (20 мальчиков и 12 девочек) с ожирением (ОЖ), у которых после немедикаментозной реабилитации через 6 месяцев сохранялась систолическая артериальная гипертензия (группа «АГ<sub>6мес+</sub>»).

Вторую группу наблюдения составили 18 подростков (16 мальчиков и 2 девочки) с ОЖ, у которых после немедикаментозной реабилитации через 6 месяцев не диагностировали САГ (группа «АГ<sub>6мес-</sub>»).

Группу сравнения составили 34 подростка (26 мальчиков и 8 девочек) 11—14 лет 1—2 группы здоровья, с нормальным АД и нормальным количеством жировой массы в составе тела. Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту. Во всех группах наблюдения преобладали мальчики. Клиническая характеристика обследованных детей представлена в табл. 1.

Диагноз ожирения детям выставлялся на основании клинического осмотра с оценкой ИМТ и определением жировой массы в составе тела (%). Диагноз САГ детям выставлялся на основании 3-кратной оценки офисного АД, а также результатов суточного мониторинга АД (СМАД) [21]. Лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализ крови. Анализ наследственности проведён для оценки распространённости и срока старта АГ и ОЖ у родственников различной степени родства. Приверженность лечению оценивали, по суммарной оценке, в баллах: соблюдения диеты (0—2 балла), двигательной активности (0—2 балла), частоте посещения врача-педиатра (0—2 балла) и эндокринолога (0—2 балла) и прохождению курсов реабилитационного лечения (0—2 балла). Суммарная оценка всех исследуемых показателей в 4 балла и более оценивалась, как наличие приверженности лечению. Исследовалась распространённость различных аллельных вариантов генов, а также взаимосвязь по-

Таблица 1

Клиническая характеристика детей

Показатель	Общая группа (n=84)	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=18)	Группа 3 (n=34)
		1	2	3
Возраст, лет	11,9 ± 0,9	12,4 ± 0,8	11,4 ± 1,0	11,8 ± 1,4
Девочки, n (%)	24 (27,9 %)	12 (37,5 %)	4 (20,2 %)	8 (23,5 %)
Мальчики, n (%)	62 (73,9 %)	20 (62,5 %)	16 (80,3 %)	26 (76,5 %)
Ожирение 1-й степени	30 (57,7 %)	22 (68,7 %)	8 (40,0 %)	0
Ожирение 2-й степени	16 (30,8 %)	8 (25,0 %)	8 (40,0 %)	0
Ожирение 3-й степени	6 (11,5 %)	2 (6,3 %)	4 (20,0 %)	0
АГ 1-й степени	32 (55,0 %)	16 (50 %)	16 (77,7 %)	0
АГ 2-й степени	20 (45,0 %)	16 (50 %)	4 (22,3 %)	0
Артериальная гипертензия в наследственности	40 (47 %)	26 (81,3 %)	10 (55,5 %)	4 (11,7 %)
Ранняя артериальная гипертензия у родителей (до 45 лет)	14 (16,6 %)	8 (25 %)	2 (11,1 %)	4 (11,7 %)
Артериальная гипертензия 1 линия родства	28 (33,3 %)	16 (50%)	8 (44 %)	4 (11,7 %)
Артериальная гипертензия 2 линия родства	10 (11,6 %)	8 (25%)	2 (11,1 %)	0
Ожирение у родственников 1-й линии родства	26 (30,2 %)	16 (50%)	6 (33 %)	4 (11,7 %)
Ожирение у родственников 2-й линии родства	18 (20,9 %)	6 (18,7%)	6 (33 %)	6 (17 %)

лиморфизма генов AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 с группами наблюдения и группой сравнения. Исследование полиморфизма генов проводилось на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5 в лаборатории кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». Для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови, использовались реагенты компании «Синтол» (Россия). Кровь отбиралась из локтевой вены в пробирку, содержащую антикоагулянт К2ЭДТА. Кровь не замораживалась, не центрифугировалась, и в тот же день доставлялась в генетическую лабораторию.

Для оценки распространённости различных аллельных вариантов генов AGT: 704, AGT: 521; AGTR2: 1675; eNOS3:786 у детей с ожирением в исследуемой популяции были проведены тесты Харди—Вайнберга для изучения распределения частот встречаемости генотипов у детей в обследуемой выборке (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот полиморфных генотипов в исследуемой выборке (равновесие Харди—Вайнберга)

Ген	$\chi^2$	p
AGT: 704,	2,9	0,09
AGT: 521	0,0	0,98
AGTR2: 1675	0,0	0,9
eNOS3:786	3,1	0,08

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро—Уилка. Для установления однородности сравниваемых групп применялся метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной генеральной совокупности. При сравнении двух независимых групп по одному признаку были использованы классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону с применением поправки Йетса, критерий Манна—Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5 %. Многомерная статистика проведена с использованием метода многомерного шкалирования качественных данных — анализ соответствий (англ. correspondence analysis).

Результаты

Клиническая оценка нутритивного статуса детей показала, что среди детей групп наблюдения дет с ОЖ 1-й степени составили 60,0 %, дети с ОЖ 2-й степени — 28,0 %, и дети с ОЖ 3-й степени — 12,0 %. Таким образом, среди обследованных детей 11—14 лет с нутритивными нарушениями и исходно САГ не преобладали дети со среднетяжёлым и тяжёлым ожирением, что минимизировало влияние исключительно тяжести ОЖ на формирование АГ в изучаемой выборке. Уровень артериальной гипертензии в исходном состоянии у детей с нутритивными нарушениями соответствовал АГ 1-й степени — у 63,8 %, а у 36,2 % — АГ 2-й степени.

Оценка генеалогического анамнеза свидетельствовала о высоком распространении АГ в группах наблюдения (в 47 % семей) без учёта степени родства и сроков её развития, в 33 % семей зафиксирована АГ у родственников 1-й линии родства и в 30 % семей установлено ОЖ у родственников 1-й линии родства. Полученные данные свидетельствовали о широком распространении АГ и ожирения в общей популяции современного населения.

Изучение полиморфизмов генов АГ в обследованной выборке детей позволило оценить распространение полиморфных вариантов аллелей. Для генов ангиотензиногена (AGT:521C>T (Thr174Met)) и эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) (NOS3: -786 T>C) зафиксировано преобладание распространения нормальной гомозиготы СС (53,5 %) и ТТ (42,8 %) над патологическими гомозиготами ТТ (7,1 %)( $p>0,001$ ) и СС (19,0 %), соответственно. Для генов ангиотензиногена (AGT: 704 T>C (Met235Thr)) и рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A) в обследованной популяции детей было характерно высокое распространение гомозиготных аллелей СС (33,0 %) и АА/А (59/46 %), соответственно. Согласно данным литературы ген AGT: 704 (Met235Thr) имеет прогностическое значение для определения риска АГ, особенно предрасположены к АГ лица с генотипом СС, в некоторых исследованиях показано, что данный полиморфизм ассоциируется с уровнем АД и риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка; а наличие мутации АА для гена AGTR2: 1675 у лиц женского пола ассоциируют с повышенной чувствительностью AGTR2 к ангиотензину II [11]. Полиморфизм гена эндотелиальной синтетазы

монооксида азота T786C (*rs2070744*) имеет значение в процессах образования NO. Гомозиготный генотип СС полиморфизма T786C обуславливает более высокие значения систолического и диастолического АД в сравнении с носителями других вариантов у молодых здоровых лиц [22, 23].

Для анализа различий трёх исследуемых групп был проведён непараметрический анализ вариаций по методу Kruskal—Wallis с установлением достоверности различий частот для трёх исследуемых групп. Достоверные различия между тремя группами получены по таким клиническим переменным, как уровень артериального давления ( $p=0,001$ ), наличие в наследственности артериальной гипертензии без учёта степени родства ( $p=0,004$ ), наследственность по артериальной гипертензии среди родственников 1-й линии родства ( $p=0,052$ ), по индексу массы тела ( $p=0,005$ ) и степени ожирения ( $p=0,001$ ). Различия генетического полиморфизма среди 3 групп подтверждены для генов: ангиотензиногена (AGT: 704 T>C (Met235Thr)) ( $p=0,041$ ), ангиотензиногена (AGT: 521C >T (Thr174Met)) ( $p=0,045$ ), рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A),  $p=0,013$ ) и эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) (NOS3: -786 T>C) ( $p=0,04$ ).

Попарное сравнение групп обследованных детей показало достоверность отличий уровня АД у детей из групп «АГ<sub>6 мес+</sub>» и «АГ<sub>6 мес-</sub>» от уровня АД у детей группы сравнения ( $p=0,001$  и  $p=0,001$ , соответственно) и отсутствие различий по распространению различной степени АГ между детьми групп «АГ<sub>6 мес+</sub>» и «АГ<sub>6 мес-</sub>». Однако у детей с позитивной динамикой АД под влиянием реабилитационного лечения реже, чем у детей с отсутствием положи-

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов у детей 11—14 лет в исследуемой популяции

Ген и его полиморфизм	Полиморфный вариант гена (аллель)	Общее распределение аллелей в популяции (n=84)
Ангиотензиноген (AGT: 704 T>C (Met235Thr))	*ТТ	22 (26,0 %)
	**ТС	34 (40,4 %)
	***СС	28 (33,3 %)
Ангиотензиноген (AGT:521C>T (Thr174Met))	*СС	45 (53,5%)
	**СТ	33 (39,2%)
	***ТТ	6 (7,1%)
Рецептор 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A)	* GG	9 (41,0 %)
	GA** - AA***	13 (59,0 %)
	G*	33 (53,2 %)
	A***	29 (46,7 %)
Эндотелиальная синтетаза оксида азота (eNOS) (NOS3: -786 T> C)	*ТТ	36 (42,8 %)
	**ТС	32 (38,1 %)
	***СС	16 (19,0%)

Примечания: \* — норма гомозигота; \*\* — гетерозигота; \*\*\* — мутация гомозигота.

тельной динамики регистрировали АГ 2-й степени: у 22,3 % и 50 % детей, соответственно, и более часто регистрировали АГ 1-й степени: у 77,7 % и 50 % детей, соответственно. Группы детей с нутритивными нарушениями не различались по ИМТ, степени тяжести ожирения, однако среди детей из группы АГ «6 мес+» преобладали дети с ОЖ 1-й степени (62 %), в то время как среди детей из группы АГ «6 мес-» детей с ожирением 1-й степени было в 2 раза меньше (33 %), а преобладали дети с ожирением 2- и 3-й степени (суммарно 55 %). Частота регистрации АГ в семейном анамнезе артериальной гипертензии среди всех родственников и у родственников 1-й линии родства у детей, у которых не удалось достигнуть снижения АД (группа наблюдения «АГ<sub>6 мес+</sub>») превышала таковую у детей группы сравнения (ГС) ( $p=0,001$  и  $p=0,05$ , соответственно).

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей, изучаемых генов представлены в таблицах 4–8. Оценка частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 для девочек в зависимости от группы наблюдения представлена в табл. 4.

Таблица 4

**Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 у девочек**

Группа	AGTR2		P
	GG	GA-AA	
Группа «АГ <sub>6 мес+</sub> » (n=12) (1)	2 (9,0 %)	10 (45,4 %)	0,04
Группа «АГ <sub>6 мес-</sub> » (n=2) (2)	0 (0 %)	2 (9,0 %)	0,57
Группа сравнения (n=8) (3)	7 (31,8 %)	1 (4,5 %)	0,01
Общие данные (n=22)	9 (41,0 %)	13 (59,0 %)	0,27

Примечания:  $p(G1-G3)=0,01$ ;  $p(G2-G3)=0,002$ ;  $p(A1-A3)=0,004$ ;  $p(A2-A3)=0,24$ .

Для девочек из группы «АГ<sub>6 мес+</sub>» частота встречаемости гомо- и гетерозиготы GA-AA была значительно выше частоты встречаемости гомозиготы GG гена AGTR2 (2 (9 %) против 10 (45 %);  $p=0,04$ ) и регистрировалась чаще, чем в двух других группах. В тоже время у девочек группы сравнения (ГС) достоверно чаще определяли нормальный гомози-

готный вариант GG (31,4 %) ( $p=0,01$ ). Результаты исследования частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 у мальчиков показали аналогичную тенденцию для детей группы «АГ<sub>6 мес+</sub>», когда преобладала гемизигота A над гемизиготой G ( $p=0,04$ ), а также получено более высокое распространение гемизиготы A и более низкое G у мальчиков «АГ<sub>6 мес+</sub>» относительно здоровых сверстников (табл. 5).

Таблица 5

**Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 у мальчиков**

Группа	AGTR2		P
	G	A	
Группа «АГ <sub>6 мес+</sub> » (n=20) (1)	6 (9,6 %)	14 (22,5 %)	0,012
Группа «АГ <sub>6 мес-</sub> » (n=16) (2)	10 (16,1 %)	6 (9,6 %)	0,95
Группа сравнения (n=26) (3)	17 (27,4 %)	9 (14,5 %)	0,027
Общие данные (n=62)	33 (53,2 %)	29 (46,7 %)	0,47

Примечания:  $p(G1-G3)=0,018$ ;  $p(G2-G3)<0,05$ ;  $p(G1-G2)<0,05$ ;  $p(A1-A3)=0,018$ ;  $p(A2-A3)=0,85$ ;  $p(A1-A2)<0,05$ .

Ген AGTR2, кодирующий один из белков-рецепторов к ангиотензину II, опосредует основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II. У взрослых пациентов показано, что частота встречаемости мутантного аллеля A гена AGTR2 была значительно выше у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском и значимо ниже в группе пациентов со средним/низким риском прогнозируемых событий [24].

Для гена AGT: 521 у детей группы «АГ<sub>6 мес+</sub>» и детей группы сравнения установлено более высокое распространение гетерозиготы СТ (43,7 % и 50%, соответственно), чем у детей «АГ<sub>6 мес-</sub>» (табл. 6).

В проведенном исследовании для аллелей гена AGT: 704 у детей с сохранением АГ установлено преобладание распространения мутантной гомозиготы CC (50 %) и гетерозиготы TC (37,5 %) в сравнении с нормальной гомозиготой TT (12,5 %) (табл. 7). У детей, нормализовавших АД на фоне реабилитации, распределение гомозиготных аллелей CC и TT было одинаковым и составило по 44,4 %. Парное срав-

Таблица 6

**Частота встречаемости аллелей гена AGT: 521 в обследуемой популяции**

Группа	AGT: 521;			P		
	CC	CT	TT	CC-CT	CC-TT	CT-TT
Группа «АГ <sub>6 мес+</sub> » (n=32) (1)	16 (50,2 %)	14 (43,7 %)	2 (6,2 %)	0,21	>0,001	0,003
Группа «АГ <sub>6 мес-</sub> » (n=18) (2)	14 (77,8 %)	2 (11,1 %)	2 (11,1 %)	>0,001	>0,001	>0,05
Группа сравнения (n=34) (3)	15 (44,1 %)	17(50,1)	2 (5,8 %)	0,44	>0,001	0,04
Общие данные (n=84)	45 (53,5 %)	33 (39,2 %)	6(7,1 %)	>0,05	>0,001	0,005

Примечания:  $p(TT1-TT3)>0,05$ ;  $p(TT2-TT3) = 0,053$ ;  $p(TT1-TT2)=1,0$ ;  $p(CT1-CT3) >0,05$ ;  $p(CT2-CT3) = 0,03$ ;  $p(CT1-CT2)>0,05$ ;  $p(CC1-CC3) > 0,05$ ;  $p(CC2-CC3)=0,08$ ;  $p(CC1-CC2)=0,128$ .

нение групп показало достоверно более высокое распространение мутантной гомозиготы СС для детей с ожирением в обеих группах относительно группы сравнения ( $p(СС1-СС3) < 0,001$ ;  $p(СС2-СС3) = 0,008$ ). Для детей, нормализовавших АД, установлена более высокая распространённость нормальной гомозиготы ТТ относительно детей с сохранением АД ( $p=0,012$ ) и отсутствие различий от детей группы сравнения.

При оценке распространённости аллелей гена eNOS 786 установлено преобладание во всех группах нормальной гомозиготы ТТ, при отсутствии межгрупповых различий (табл. 8). Максимальное представительство мутантной гомозиготы СС было установлено у детей с сохранением артериальной гипертензии (31,2 %), при этом были получены только тенденции к различию с другими группами  $p(СС1-СС3) = 0,053$  и  $p(СС1-СС2) = 0,053$ .

Таким образом, по результатам непараметрического анализа вариаций у подростков с нутритивными нарушениями, САГ и отсутствием положительной динамики АД на фоне эффективного реабилитационного лечения в течение 6 месяцев (группа «АГ<sub>6мес+</sub>») более часто, чем у детей из группы сравнения (ГС) регистрировали артериальную гипертензию (АГ) у родственников и родственников 1-й линии родства ( $p=0,001$  и  $p=0,05$ , соответственно). Генетический полиморфизм характеризовался большей частотой выявления гомозиготы АА/А гена рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A), чем у детей в группе сравнения ( $p=0,004$  и  $p=0,018$ , соответственно), а также гомозиготы СС

для гена AGT: 704, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). В то же время у подростков из группы «АГ<sub>6мес-</sub>» не получено различий в наследственной отягощённости по АГ первой линии родства, полиморфизм генов AGTR2 и AGT: 521 не имел отличий от здоровых детей, а по распространённости мутантной гомозиготы СС AGT: 704 от детей группы «АГ<sub>6мес+</sub>».

Для более дифференцированного освещения вопроса о взаимоотношениях изучаемых полиморфизмов в исследуемых группах было проведено одномоментное рассмотрение их соотношения в трёхмерном пространстве. С целью представления характера взаимного влияния между учитываемыми переменными, значимо различающимися в сформированных группах, был проведён анализ соответствий. В 2-мерном пространстве учитывались координаты, соответствующие кодам как переменных, так и групп. Первично учитывалась максимально объяснённая Инерция (Inertia) при достоверном разделении, как координат переменных, так и групп. Графическое представление для каждой ситуации учёта переменных представлено на диаграммах рассеяния. Линией разделения являлся координатный ноль.

По результатам анализа соответствий между полиморфизмами значимых генов и группами наблюдения получены следующие результаты. Переменная «ген ангиотензиногена» (AGT: 704 T>C) показала полное разделение кодов, соответствующих трём полиморфным аллелям при одномоментном разделении по переменной «группа» (при Инерции равной 67,32 %,  $\chi^2=6,57$ ,  $df=4$ ,  $p \leq 0,04$ ) (рис. 1). Для кода 101

Таблица 7

Частота встречаемости аллелей гена AGT: 704 в обследуемой популяции

Группа	AGT: 704			p		
	ТТ	ТС	СС	ТТ-ТС	ТТ-СС	ТС-СС
Группа «АГ <sub>6мес+</sub> » (n=32) (1)	4 (12,5 %)	12 (37,5 %)	16 (50,0 %)	0,021	0,002	0,34
Группа «АГ <sub>6мес-</sub> » (n=18) (2)	8 (44,4 %)	2 (11,1 %)	8 (44,4 %)	0,026	1,0	0,026
Группа сравнения (здоровые) (n=34) (3)	10 (29,4 %)	20 (58,8%)	4 (11,7 %)	0,015	0,072	>0,001
Общие данные (n=84)	22 (26,3 %)	34 (40,4 %)	28 (33,3 %)	>0,05	0,13	0,33

Примечания:  $p(ТТ1-ТТ3)=0,09$ ;  $p(ТТ2-ТТ3)=0,27$ ;  $p(ТТ1-ТТ2)=0,012$ ;  $p(ТС1-ТС3)=0,084$ ;  $p(ТС2-ТС3)<0,001$ ;  $p(ТС1-ТС2)>0,05$ ;  $p(СС1-СС3)<0,001$ ;  $p(СС2-СС3)=0,008$ ;  $p(СС1-СС2)=0,7$ .

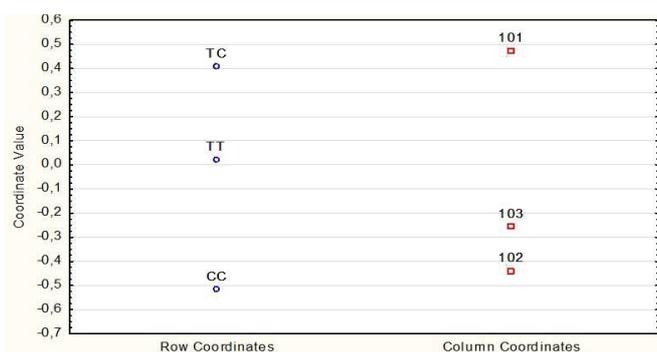
Таблица 8

Частота встречаемости аллелей гена eNOS 786

Группа	eNOS			p		
	ТТ	ТС	СС	ТТ-ТС	ТТ-СС	ТС-СС
Группа «АГ <sub>6мес+</sub> » (n=32) (1)	14 (43,7 %)	8(25,0 %)	10 (31,2 %)	0,11	0,3	0,57
Группа «АГ <sub>6мес-</sub> » (n=18) (2)	11 (61,1 %)	5(27,7 %)	2 (11,1 %)	<0,001	<0,001	>0,05
Группа сравнения (n=34) (3)	11 (32,3%)	19 (47,0 %)	4 (11,8 %)	0,61	0,041	0,002
Общие данные (n=84)	36 (42,8 %)	32 (38,1 %)	16 (19,0 %)	0,53	<0,001	0,007

Примечания:  $p(ТТ1-ТТ3)=0,22$ ;  $p(ТТ2-ТТ3)>0,05$ ;  $p(ТТ1-ТТ2)=0,13$ ;  $p(ТС1-ТС3)=0,03$ ;  $p(ТС2-ТС3)=0,054$ ;  $p(ТС1-ТС3)=0,43$ ;  $p(СС1-СС3)=0,053$ ;  $p(СС2-СС3)=0,94$ ;  $p(СС1-СС2)=0,053$ .

(группа сравнения), был более характерен гетерозиготный полиморфизм ТС и нормальный гомозиготный полиморфизм ТТ (на рисунке 1 группа сравнения (код 101) расположена в одном пространстве с аллелями ТТ и ТС выше линии 0), в то время как для групп «АГ<sub>6 мес-</sub>» (код 102) и «АГ<sub>6 мес+</sub>» (код 103), был характерен патологический гомозиготный полиморфизм СС, (на рис. 1 — коды 102 и 103 расположены в одном пространстве с аллелем СС, ниже линии 0), что говорит о том, что наличие патологического гомозиготного полиморфизма СС характерно для детей групп наблюдения «АГ<sub>6 мес-</sub>» и «АГ<sub>6 мес+</sub>».



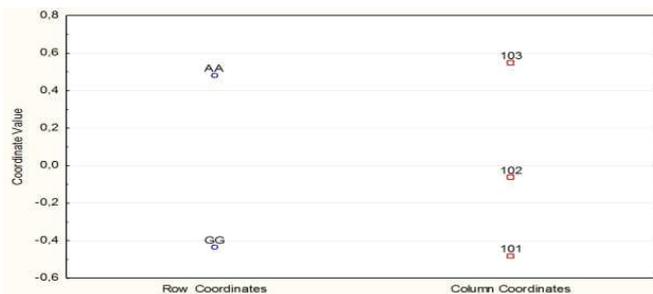
**Рис. 1.** Диаграмма рассеяния качественных значений и соответствий полиморфизма гена ангиотензиноген AGT: 704 T>C (Met235Thr) в пределах 3 рассматриваемых групп (авторы Маскова Г.С., Хохлов А.Л., 2020 г.)

Примечания: ТТ — нормальная гомозигота, ТС — гетерозигота, СС — мутантная гомозигота; координата в колонке: 101 — группа сравнения, 102 — «АГ<sub>6 мес-</sub>», 103 — «АГ<sub>6 мес+</sub>».

Анализ переменной ген ангиотензиноген (AGT:521C>T) по значению переменной показал полное разделение друг от друга кодов полиморфных аллелей, параллельно произошло разделение по переменной группа (при Инерции равной 83,61 %,  $x^2=7,9$ ,  $df=4$ ,  $p>0,05$ ). Для группы «АГ<sub>6 мес+</sub>» наибольшее сопряжение получено с гетерозиготой СТ и патологической гомозиготой ТТ, в то время как для группы «АГ<sub>6 мес-</sub>» выявлено большее сродство к нормальному гомозиготному аллелю СС.

Анализ переменной Рецептор 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A) для девочек показал достоверное разделение друг от друга по значениям кодов полиморфных аллелей при одновременном разделении по переменной группа кода 101 (группа сравнения) от 102 («АГ<sub>6 мес-</sub>») и 103 («АГ<sub>6 мес+</sub>») при Инерции 100 %,  $x^2=8,8$ ,  $df=2$ , ( $p\leq 0,01$ ) (рис. 2).

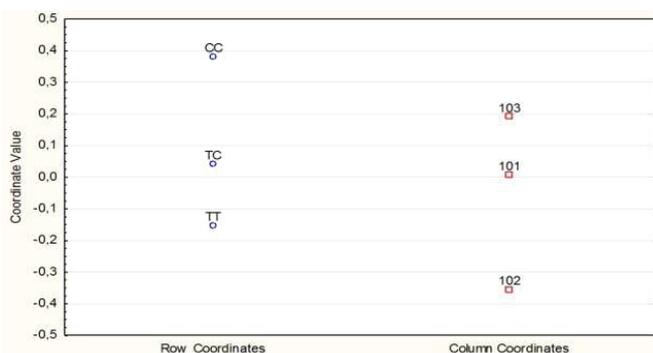
Для группы «АГ<sub>6 мес+</sub>» у девочек было получено сопряжение с патологическим гомозиготным аллелем АА, в то время как для группы «АГ<sub>6 мес-</sub>» и группы сравнения — к нормальному аллелю GG, хотя для группы детей «АГ<sub>6 мес-</sub>» это сродство было выражено в меньшей степени. Аналогичные тенденции были установлены и для мальчиков по гомозиготам А и G.



**Рис. 2.** Диаграмма рассеяния качественных значений и соответствий между полиморфизмом гена рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2: 1675 G>A) у девочек в пределах трёх рассматриваемых групп (авторы Маскова Г.С., Хохлов А.Л., 2020 г.)

Примечания: GG — нормальная гомозигота, АА — мутантная гомозигота, а координата в колонке: 101 — группа сравнения, 102 — группа «АГ<sub>6 мес-</sub>», 103 — группа «АГ<sub>6 мес+</sub>»

Анализ переменной «эндотелиальная синтетаза оксида азота» (eNOS) (NOS3: -786 T>C) показал разделение друг от друга значения кодов, соответствующих полиморфным аллелям. Разделение по признаку «группа» показало разделение кода 101 (группа сравнения) от кодов 102 и 103 (группы наблюдения), при полном совпадении кодов 102 и 103 (при Инерции 79,17,  $x^2=6,5$ ,  $df=4$ ,  $p>0,05$ ), что говорит о сопряжении полиморфизма гетерозиготы к группе сравнения, а гомозигот ТТ и СС — к группам наблюдения. Для дифференциации преимущественного преобладания патологической и нормальной гомозиготы в группах наблюдения, нами проведён повторный анализ многомерного сравнения при меньшей Инерции 20,8,  $x^2=1,7$ ,  $df=4$ ,  $p>0,05$ , который показал чёткое разделение групп: «АГ<sub>6 мес+</sub>» — сродство к мутантной гомозиготе СС, а «АГ<sub>6 мес-</sub>» — сродство к нормальной гомозиготе ТТ (рис. 3).



**Рис. 3.** Диаграмма рассеяния качественных значений и соответствий полиморфизма гена «эндотелиальная синтетаза оксида азота» (eNOS) (NOS3: -786 T>C) в пределах 3-х рассматриваемых групп (авторы Маскова Г.С., Хохлов А.Л., 2020 г.)

Примечания: ТТ — нормальная гомозигота, ТС — гетерозигота, СС — мутантная гомозигота; координата в колонке: 101 — группа сравнения, 102 — группа «АГ<sub>6 мес-</sub>» и 103 — группа «АГ<sub>6 мес+</sub>».

## Обсуждение

Проведенный комплексный анализ позволил установить у детей с ОЖ и САГ при отсутствии эффекта снижения АД после немедикаментозной реабилитации большее сродство мутантной гомозиготы СС для ангиотензиногена AGT: 704 T>C (Met235Thr), гетерозиготны СТ для ангиотензиногена 521 (AGT:521C>T), преобладание мутантных гомозиготных аллелей гена AGTR2 AA(A) для гена AGTR2 для девочек и мальчиков и мутантной гомозиготы СС для эндотелиальной синтетазы оксида азота 786 (eNOS) (NOS3: -786 T>C), чем у детей с эффектом снижения АД под влиянием лечения и у детей без нутритивных нарушений (группа сравнения). Генетический полиморфизм детей с ожирением и САГ, у которых удалось добиться снижения АД в ходе реабилитационного лечения, был представлен в большей степени нормальными гомозиготными аллелями для гена ангиотензиногена AGT:521; рецептора 2-го типа для ангиотензина II AGTR2: 1675 и эндотелиальной синтетазы оксида азота 786 (eNOS), что сближало их с детьми группы сравнения, однако по сродству мутантной гомозиготной аллели СС гена ангиотензиноген 704 (AGT: 704 T>C (Met235Thr)) эти дети не отличались от детей, у которых не было достигнуто эффекта снижения АД, но достоверно отличались от группы сравнения.

Таким образом, у подростков с ожирением и систолической артериальной гипертензией, у которых на фоне общей эффективности реабилитации в течение 6-месячного периода лечения сохранилось повышенное АД (группа «АГ<sub>6мес+</sub>»), распространённость полиморфизмов генов АГ отличалась от полиморфизмов генов у подростков из группы сравнения и подростков с ожирением и систолической артериальной гипертензией, у которых на фоне общей эффективности реабилитации в течение 6 месячного периода лечения снизился уровень АД (группа «АГ<sub>6мес-</sub>»).

Определена высокая частота носительства мутантных гомозиготных генов — кандидатов АГ у подростков группы «АГ<sub>6мес+</sub>», что может быть фактором риска поддержания артериальной гипертензии, даже при условии оптимизации нутритивного статуса в ходе немедикаментозного реабилитационного лечения. Данный аргумент позволяет персонализировано и патогенетически обосновано оценивать риски сохранения артериальной гипертензии, учитывая имеющийся генетический полиморфизм и обосновывать рекомендации по дальнейшей тактике ведения детей, в том числе и решение вопроса о назначении и выборе антигипертензивной терапии. Актуальность этого вопроса разделяют ведущие российские детские кардиологи, которые считают необходимым «расширение показаний к использованию в педиатрии основных групп гипотензивных лекарственных средств, применяемых у взрослых и

необходимость выведения этих препаратов из категории «off-label», то есть необходимо внесение соответствующих изменений в инструкции по медицинскому применению» [3].

## Заключение

Реабилитация детей с ожирением предполагает не только снижение массы тела, но коррекцию коморбидных с ним состояний, в том числе артериальной гипертензии. Полиморфизм генов АГ можно рассматривать в качестве фактора риска поддержания повышенного сосудистого тонуса, даже при условии оптимизации нутритивного статуса ребёнка. Подростков 11—14 лет с ожирением и стойкой артериальной гипертензией на фоне улучшения нутритивного статуса под влиянием реабилитационного лечения через 6 месяцев следует относить в группу высокого риска формирования стабильной артериальной гипертензии в связи с установленным у них высоким распространением мутантных гомозиготных аллелей генов артериальной гипертензии гомозиготы СС для ангиотензиногена AGT: 704 T>C (Met235Thr), гетерозиготы СТ для ангиотензиногена 521 (AGT:521C>T), мутантных гомозиготных аллелей AA(A) для гена AGTR2 для девочек и мальчиков и полиморфизма СС для эндотелиальной синтетазы оксида азота 786 (eNOS) (NOS3: -786 T>C).

**Ограниченность исследования.** Результаты проведённого исследования имеют ограниченность интерпретации в связи с проведением в небольшой выборке детей и отсутствием более длительного катамнестического наблюдения. Требуют продолжения исследования, связанные с сопоставлением различных вариантов полиморфизма генов АГ у детей с ожирением в зависимости от возраста старта АГ, стабильности повышенного сосудистого тонуса и возможности обратимости изменений.

**Благодарность.** Выражаем благодарность врачу клинической лабораторной диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль» Царевой И.Н. за проведение генетических исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

**Финансирование.** Данное исследование было инициативным и не имело дополнительных источников финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Маскова Г.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Хохлов А.Л. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Сироткина А.М. — анализ и интерпретация результатов исследования.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маскова Галина Станиславовна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: Maskovags@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8336-7750

SPIN-код: 4980-8245

к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

**Хохлов Александр Леонидович**

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

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

**Сироткина Альфия Михайловна**

ORCID ID: 0000-0001-6994-7153

SPIN-код: 1019-0752

к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

**Maskova Galina S.***Corresponding author*

e-mail: Maskovags@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8336-7750

SPIN code: 4980-8245

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

**Khokhlov Alexander L.**

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

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

**Sirotkina Alfiya M.**

ORCID ID: 0000-0001-6994-7153

SPIN code: 1019-0752

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Pediatrics, State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

## Литература / References

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904 DOI: 10.1542/peds.2017-1904
2. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27:1719-42; DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b.
3. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2019. — Т.64. — №1. — С.15-24. [Leontyeva IV. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Rossiyskiy vestnik perinatalogii i pediatrii*. 2019; 64(1):15-24 (In Russ).]. DOI: 10.21508/1027—4065—2019—64—1—15—24
4. Koebnick C, Black MH, Wu J et al. High blood pressure in overweight and obese youth: Implications for screening. *Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(11):793-805. DOI: org/10.1111/jch.12199
5. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
6. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2020. — Т.75. — №2. — С.64-69. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of hypertension in school-age children with overweight and obesity. *Preventive and clinical medicine*. 2020;75(2):64-69. (In Russ).].
7. Бокова Т.А., Лукина Е.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением: современные подходы к профилактике и лечению // *Практика педиатра*. — 2015. — № 4. — С.16-20. [Bokova TA, Lukina EV. Arterial'naya gipertenziya u detej i podrostkov s ozhireniem: sovremennye podhody k profilaktike i lecheniyu. *Praktika pediatra*. 2015;(4):16-20. (In Russ).].
8. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Нагорнова Э.Ю. и др. Функция эндотелия плечевой артерии у подростков с ожирением в зависимости от степени выраженности клинико-трофологических и метаболических нарушений // *Кардиология*. — 2014. — Т.54. — №2. — С.31-35. [Maskova GS, Chernaya NL, Nagornova EY et al. Funkciya endoteliya plechevoj arterii u podrostkov s ozhireniem v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti kliniko-trofologicheskikh i metabolicheskikh narushenij. *Kardiologiya*. 2014;54(2):31-35. (In Russ).]. DOI: 10.18565/cardio.2014.2.31-36
9. Kelly RK, Thomson R, Smith KJ et al. Factors Affecting Tracking of Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Pediatr*. 2015 Dec;167(6):1422-8. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.055
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 «Ob utverzhdenii Konceptii prediktivnoj, preventivnoj i personalizirovannoj mediciny» (In Russ).]. Доступно по: <https://nop2030.ru/dokumenty/prikaz-ministerstva-zdravoohraneniyar-fot-24-aprelya-2018-g-n-186-ob-utverzhdenii-kontseptsii-prediktivnoj-preventivnoj-i-personalizirovannoj-meditsiny/> Ссылка активна на 21.09.2020.
11. Хохлов А.Л. Персонализированные подходы к лечению заболеваний, связанных с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом. — М.: Технополис; 2016. — 428 с. [Khokhlov AL. Personalizirovannye podhody k lecheniyu zabolevanij, svyazannyh s narusheniyami lipidnogo obmena i aterosklerozom. Moscow: Tekhnopolis; 2016. (In Russ).].
12. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома // *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. — 2017. — №1. — С.5-9. [Lifshits GI, Koh NV, Kireeva VV, et al. Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;(1):5-9. (In Russ).].
13. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай—контроль» // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т.17. — № 4. — С.307-315. [Kovtun OP, Ustyuzhanina MA. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study. *Current Pediatrics*. 2018;17(4):307-315. (In Russ).]. DOI:org/10.15690/vsp.v17i4.1924

14. Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б. и др. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т.7. — №1. — С.83-87. [Shevchenko OV, Svistunov AA, Borodulin VB et al. Genetic pathogenesis of essential arterial hypertension (the review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7(1):83-87. (In Russ).].
15. Поздняков, Н.О., Хохлов А.Л. Полиморфизм гена eNOS: распространённость и связь с заболеваниями // *Фарматека*. — 2015. — №13. — С.21-24. [Pozdnyakov NO, Khokhlov AL. eNOS gene polymorphism: prevalence and association with disease. *Farmateka*. 2015;(13):21-24. (In Russ).].
16. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки»*. — 2015. — №4. — С.107-115. [Khromova AV, Feliksova OM, Kuba AA, Bebyakova NA. The effect of structural adjustment in NOS3 gene promoter on the production of endothelium-derived vasoactive factors. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya "Mediko-biologicheskie nauki"*. 2015(4):107-115. (In Russ).]. DOI 10.17238/issn2308-3174.2015.4.107
17. Wang HJ, Hinney A, Song JY et al. Association of common variants identified by recent genome-wide association studies with obesity in Chinese children: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2016;17:7. DOI: 10.1186/s12881-016-0268-4
18. Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки»*. — 2016. — №4. — С.30-39. [Levitskiy SN, Pervukhina OA, Bebyakova NA. The role of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in the formation of cardiovascular pathology. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya "Mediko-biologicheskie nauki"*. 2016;(4):30-39. (In Russ).]. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30
19. Маскова Г.С., Ганузин В.М. Врачебная профессиональная консультация подростков с артериальной гипертензией как фактор профилактики сердечно-сосудистых нарушений у взрослых // *Практическая медицина. Педиатрия*. — 2017. — Т.111. — №10. — С.67-71. [Maskova GS, Ganuzin VM. Medical professional consultation to adolescents with arterial hypertension as a factor of cardiovascular disorders prevention in adults. *Prakticheskaya medicina. Pediatriya*. 2017;111(10):67-71. (In Russ).].
20. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации. 2016. ID: KP571. [Pediatric Hypertension. Federal Clinical guidelines. 2016. ID: KP571. (In Russ).]. Доступна по: [http:// cr. rosminzdrav.ru/recomend/814](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/814). Ссылка активна на 03.09.2020
21. Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2019. — Т.64. — №4. — С.114-127. [Agapitov LI, Cherepnina IV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2019; 64(4): L.I. Agapitov, I.V. Cherepnina114—127 (In Russ).]. DOI: 10.21508/1027—4065—2019—64—4—114—127
22. Santiago Cuevas, Van Anthony M. Villar, Pedro A. Jose. Genetic Polymorphisms Associated with Reactive Oxygen Species and Blood Pressure Regulation. *The Pharmacogenomics Journal*. 2019 Aug; 19(4):315—336. DOI: 10.1038/s41397-019-0082-4
23. Jira M, Zavodna E, Honzikova N et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man. *Physiol Res*. 2011;60(1):193-7. DOI: 10.33549/physiolres.931887
24. Хохлов А.Л. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2015. — №9-10. — С.46-50. [Khokhlov AL. Gene polymorphism eNOS and AGTR2 as a risk factor for the development of coronary heart disease. *Journal of Standardization Problems in Health Care*. 2015;(9-10):46-50 (In Russ).].

# Организация паллиативной медицинской помощи в рамках нового законодательства

Введенская Е. С.<sup>1</sup>, Палехов А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Россия, Нижний Новгород

<sup>2</sup> — ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Россия, Ставрополь

**Аннотация.** В статье даётся подробный анализ основных положений по организации паллиативной медицинской помощи в РФ в свете новых изменений Федерального законодательства, вопросам преемственности работы подразделений первичной и специализированной паллиативной медицинской помощи, а также взаимодействия с органами и организациями социальной поддержки населения; обсуждается актуальный вопрос хранения и использования гражданами, проживающими в организациях стационарного социального обслуживания, приобретённых по рецептам наркотических и психотропных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** организация паллиативной медицинской помощи; Федеральное законодательство; социальная поддержка населения; взаимодействие

**Для цитирования:**

Введенская Е.С., Палехов А.В. Организация паллиативной медицинской помощи в рамках нового законодательства // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.80-86. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-80-86

**Palliative care organization in the light of updated legislation**

Vvedenskaya ES<sup>1</sup>, Palekhov AV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — State Budgetary Institution of the Nizhny Novgorod Region «City clinical hospital No. 30 of the Moscow district of Nizhny Novgorod», Russia, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup> — FSBEI HE StSMU MOH Russia, Russia, Stavropol

**Abstract.** The article provides a detailed analysis of the main palliative care organization in the Russian Federation provisions in the light of the new federal legislation amendments approved in 2019, the work collaboration of primary and specialized palliative care units, as well as interaction with the social care institutions and organizations; the issue of storage and use of narcotic and psychotropic drugs by citizens living in inpatient social care organizations purchased with prescriptions is being discussed.

**Keywords:** palliative care organization; federal legislation; social support of the population; collaboration

**For citation:**

Vvedenskaya ES, Palekhov AV. Palliative care organization in the light of updated legislation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):80-86. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-80-86

**Введение**

В нашей стране продолжается формирование службы паллиативной медицинской помощи (ПМП). С каждым годом дополняется и совершенствуется нормативно-правовая база, регламентирующая различные организационные моменты формирования и функционирования службы. Стоит остановиться на новых положениях, которые в последнее время расширили понимание ПМП и установили порядок взаимодействия подразделений, оказывающих ПМП гражданам, с другими ведомствами и организациями.

В июле 2019 года вступил в действие совместный приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2019 № 345н/372н, утверждающий Положение об организации оказа-

ния паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья [1]. Положение детально прописывает структуру системы ПМП, которая начала выстраиваться в нашей стране, и устанавливает правила и показания к оказанию ПМП, правила организации кабинетов ПМП, хосписа, дома (отделения) сестринского ухода, респираторного центра, дневного стационара ПМП, отделения ПМП и отделения выездной патронажной службы ПМП; порядок организации взаимодействия организаций (объединений).

Необходимо отметить ключевые вопросы нового Положения, которые будут интересны врачам и организаторам здравоохранения.

В соответствии с новым положением **ПМП разделяется на три категории** и включает: паллиативную первичную доврачебную медицинскую помощь; паллиативную первичную врачебную медицинскую помощь и паллиативную специализированную медицинскую помощь<sup>1</sup> [2].

Паллиативная первичная доврачебная медицинская помощь оказывается фельдшерами при условии возложения на них функций лечащего врача и иными медицинскими работниками со средним медицинским образованием фельдшерских здравпунктов, фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий, иных медицинских организаций, оказывающих первичную доврачебную медико-санитарную помощь (пункт 7) [1]. При этом фельдшерские здравпункты, фельдшерско-акушерские пункты, врачебные амбулатории и иные медицинские организации, оказывающие первичную доврачебную медико-санитарную помощь, оснащаются **укладками для оказания ПМП**.

К сожалению, в настоящее время ещё не отработана нормативная база по лицензированию первичной доврачебной ПМП, так как в перечне работ (услуг), утверждённом приказом Министерства здравоохранения РФ от 11.03.2013 г. № 121н (ред. от 25.03.2019 г.) при оказании первичной доврачебной медико-санитарной помощи ПМП отсутствует, а в перечне работ (услуг) при оказании паллиативной медицинской помощи отсутствует специальность фельдшера (лечебное дело) [3].

Паллиативная первичная врачебная медицинская помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-специалистами медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, специализированную медицинскую помощь (пункт 8) [1].

Впервые федеральный нормативный документ определяет, что **каждый врач и средний медицинский работник обязан оказывать ПМП** нуждающимся пациентам в рамках своей компетенции, на своём рабочем месте.

То есть сегодня каждый медицинский работник должен знать основы обезболивания, в том числе правила назначения и выписывания наркотических анальгетиков; купирования тягостных симптомов, в том числе и у онкологических пациентов; основы правильного ухода за пациентами, включая правила правильного размещения в постели и перемещения для немобильных больных; основы общения с пациентами и их родственниками.

Пункт 10 Положения определяет, что ПМП оказывается медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи. Это значит, что все медицинские работники, даже если они и не работают в подразделениях специализированной ПМП, должны пройти обучение по ПМП.

В настоящее время подготовка врачей (работающих во врачебных амбулаториях) и фельдшеров (работающих в ФАПх), то есть специалистов, находящихся в непосредственной близости к пациентам, нуждающимся в ПМП, организовывается на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета (цикл подготовки врачей для работы в подразделениях ПМП функционирует с 2014 г.) [4]. Подготовка медицинских работников первичного звена по вопросам ПМП даст возможность повысить качество жизни инкурабельных пациентов, особенно в тех районах, где ещё не сформирована служба ПМП.

Необходимо подчеркнуть, что направление пациента на медико-социальную экспертизу и направление обращения о необходимости предоставления социального обслуживания пациенту в орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, которому предоставлены полномочия на признание граждан нуждающимися в социальном обслуживании, **осуществляет медицинская организация**, в которой принято решение об оказании ПМП пациенту (пункт 18 Положения).

Положением впервые вводится такая форма оказания ПМП как **респираторный центр** (приложения 23—25). Необходимо подчеркнуть, что организация респираторных центров обоснована в структуре медицинских организаций/отделений неврологического или пульмонологического профиля, что обусловлено контингентом пациентов, нуждающихся в длительной респираторной поддержке<sup>2</sup>. Одной из функций респираторного центра является обеспечение респираторной поддержки на дому. В настоящее время организация передачи портативного аппарата ИВЛ пациенту для использования на дому определяется Приказом Минздрава от 10.07.2019 № 505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Актуальной проблемой сегодня является отсутствие понимания врачами и многими руководи-

<sup>1</sup> Впервые в России подразделение ПМП на первичную и специализированную (оказываемую специалистами) предложено Введенской Е.С. в статье «Паллиативная помощь новое направление общественного здравоохранения», опубликованной в Нижегородском медицинском журнале в 2004 г. (№ 2, С. 151—158).

<sup>2</sup> не оправдана организация в структуре онкологической службы

телями медицинских организаций, прежде всего, первичного звена, критериев, определяющих контингент пациентов для направления в отделение ПМП, в отделение сестринского ухода, в хоспис. Так, пациентов, нуждающихся лишь в сестринском уходе или просто в социальной помощи (ухаживающие родственники не в состоянии осуществлять уход), ошибочно направляют для стационарного лечения в отделение ПМП, которое имеет совсем другие цели и задачи, иные показания для госпитализации. В Положении представлены основные задачи каждого вида подразделений специализированной ПМП и показания для направления пациентов в эти подразделения (Приложения 2, 5, 8, 14) [1].

Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 345н и Минтруда № 372Н от 31.05.2019 г. «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» показаниями для стационарного лечения в условиях *отделения ПМП* являются:

- выраженный болевой синдром, не поддающийся лечению в амбулаторных условиях, в том числе на дому или в стационарных организациях социального обслуживания;
- тяжёлые проявления заболеваний, требующие симптоматического лечения под наблюдением врача в стационарных условиях;
- подбор схемы терапии для продолжения лечения на дому;
- проведение медицинских вмешательств, осуществление которых невозможно в амбулаторных условиях, в том числе на дому.

Основными же медицинскими показаниями для оказания пациентам ПМП взрослым в *отделении сестринского ухода* являются:

- неизлечимые прогрессирующие заболевания, в том числе онкологические, требующие проведения круглосуточного поддерживающего лечения и сестринского ухода, при отсутствии медицинских показаний для лечения в отделениях ПМП взрослым или хосписах для взрослых;
- последствия травм и острых нарушений мозгового кровообращения, требующие круглосуточного сестринского ухода;
- иные заболевания (состояния), сопровождающиеся ограничениями жизнедеятельности и мобильности различной степени и требующие проведения круглосуточного поддерживающего лечения и (или) сестринского ухода [1].

Для реализации этих приложений ответственным лицам в медицинских организациях предстоит разобраться в дифференцированных показаниях для оказания пациенту того или иного вида ПМП, разработать маршрутизацию пациентов и соответственно реализовывать на практике выполнение этой маршрутизации. С этой целью, возможно, по примеру г. Москвы, обоснована организация в крупных регионах координационных центров ПМП, которые бы осуществляли координацию оказания ПМП каждому пациенту.

Как было отмечено в Рекомендациях Парламентских слушаний от 11.02.2019 г., «законодательное обеспечение паллиативной помощи в Российской Федерации», «улучшение качества жизни паллиативных пациентов — это важнейшая медико-социальная проблема, в решении которой велика роль социальных служб. Тем не менее, в России пока наблюдается явный перекоп в сторону медицинской составляющей...»<sup>3</sup>. Поэтому важно подключение к оказанию ПМП учреждений социальной защиты населения, отлаженное взаимодействие медицинских организаций со службами социальной поддержки на каждом этапе оказания ПМП.

Решению данной проблемы в Положении посвящено Приложение 38, определяющее порядок взаимодействия медицинских организаций с иными организациями, осуществляющими деятельность в сфере охраны здоровья при оказании гражданам паллиативной медицинской помощи, прежде всего, с организациями социальной помощи населению (Порядок).

С целью осуществления межведомственного взаимодействия и своевременного охвата необходимой помощью всех нуждающихся предлагается организовать учёт пациентов, которым требуется оказание паллиативной медицинской помощи.

**Взаимодействие с органами и организациями социальной поддержки имеет ДВЕ цели:**

1. Организация представления пациентам, получающим ПМП, социальных услуг, мер социальной защиты (поддержки), мер психологической поддержки;
2. Организация оказания ПМП нуждающимся в ней гражданам, получающим социальные услуги в форме социального обслуживания на дому или в полустационарной форме, или в стационарной форме.

Для реализации первой цели, кроме прочего, медицинским организациям амбулаторного звена предстоит направлять обращение о предоставлении социального обслуживания пациенту, утратившему способность к самообслуживанию и получающему ПМП, в уполномоченный орган или организацию

<sup>3</sup> <http://duma.gov.ru/news/29737/>

в течение одного рабочего дня с даты выявления такого пациента (пункт 5), а также обращение о предоставлении социального обслуживания недееспособному гражданину, получающему ПМП, в уполномоченный орган или организацию в течение одного рабочего дня с даты получения согласия на направление такого обращения (пункт 6). Стационарным подразделениям ПМП предстоит направлять обращение о предоставлении социального обслуживания пациенту, утратившему способность к самообслуживанию или являющегося недееспособным лицом, в уполномоченный орган или организацию не позднее, чем за 10 дней до планируемой выписки пациента (пункт 7) [1].

**Для реализации второй цели** необходимо понимать, что организация оказания ПМП нуждающимся в ней гражданам, проживающим в стационарных учреждениях социальной защиты населения, должна осуществляться по территориальному принципу (пункт 21). Это значит, что врачи поликлиники оказывают первичную ПМП резидентам дома-интерната в рамках своей компетенции, назначают и выписывают рецепты на опиоидные анальгетики, в том числе на бланках формы 107/у-НП, аналогично тому, как это обычно происходит при выписывании рецептов пациентам, проживающим на их участке<sup>4</sup>. При необходимости и специализированная ПМП оказывается резидентам домов-интернатов специалистами различных подразделений специализированной ПМП по территориальному принципу согласно приказу Минздрава региона о закреплении районов и территорий [5].

Сегодня важно принять во внимание порядок назначения, хранения, использования лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, применяемых для лечения пациентов, проживающих в стационарных организациях социального обслуживания, который определяется письмом Минздрава РФ от 01.08.2019 г. № 25-4/и/1-6953 [5].

В письме говорится, что вопросы назначения лекарственных препаратов, включая наркотические и психотропные лекарственные препараты, при оказании первичной медико-санитарной помощи и паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях регулируются приказом Минздрава России от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков их учёта и хранения» [6]. Рецепт на наркотический и психотропный лекарственный препарат, оформленный в соответствии с приказом Минздрава России от

01.08.2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также правил оформления» может быть получен пациентом, его законным представителем и иным уполномоченным лицом, имеющим право получения такого рецепта в соответствии с законодательством Российской Федерации [7].

В письме разъясняется, что хранение и использование гражданами, проживающими в организациях стационарного социального обслуживания, приобретённых по рецептам наркотических и психотропных лекарственных препаратов, по смыслу действующего законодательства, не требует получения специального разрешения (лицензии), за исключением случаев, когда организация стационарного социального обслуживания непосредственно осуществляет деятельность по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений. В целях обеспечения сохранности и безопасности применения наркотических и психотропных лекарственных препаратов, приобретённых гражданами, находящимися в таких организациях, по решению руководителя организации либо руководителя органа социальной защиты (управления здравоохранением) субъекта РФ могут быть организованы места для их централизованного хранения, в том числе на постах медицинского персонала организации, при этом должен быть организован соответствующий учёт таких препаратов. Для централизованного хранения можно использовать разрешённые для хранения наркотических средств и психотропных веществ металлические либо изготовленные из других высокопрочных материалов контейнеры (ячейковые сейфы). Кроме того, в письме обращается внимание на то, что в соответствии с действующими нормами лицам, деятельность которых непосредственно связана с оборотом наркотических и психотропных лекарственных препаратов (приобретение, хранение, отпуск, использование) требуется специальное разрешение (допуск, оформляемый в соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.12.2016 г. № 988н), а также для повышения персональной ответственности при обеспечении централизованного хранения наркотических и психотропных лекарственных препаратов в организациях стационарного социального обслуживания целесообразно определить ответственных лиц приказом руководителя организации [8]. Авторы понимают, что письмо Минздрава РФ не может являться нормативным документом и носит только рекомендательный характер, но на

<sup>4</sup> Порядок назначения, хранения, использования лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, применяемых для лечения пациентов, проживающих в стационарных организациях социального обслуживания, определяется *письмом Минздрава РФ от 01.08.2019г. № 25-4/и/1-6953. <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/58995.html>*

данном этапе только этот документ позволяет улучшить качество обезболивания пациентов, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания.

В целях совершенствования оказания ПМП пациентам, нуждающимся в применении наркотических и психотропных лекарственных препаратов, в рамках взаимодействия медицинских организаций с организациями стационарного социального обслуживания рекомендуется оказывать методическую помощь по вопросам, касающимся разъяснения порядка назначения наркотических средств и психотропных веществ, отпуска и хранения, а также специальной подготовки (обучения) в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ, направленной на повышение профессионального уровня сотрудников.

На местном уровне предстоит решить вопрос о том, кто будет проводить плановые (не реже 1 раза в 3 месяца) и внеплановые медицинские осмотры в стационарных организациях социального обслуживания с участием врачей по ПМП для своевременного выявления среди проживающих лиц, нуждающихся в оказании ПМП (пункт 22). Оказание проживающим в доме-интернате ПМП должно быть организовано с учётом состояния пациента в медицинских организациях, оказывающих специализированную ПМП (пункт 25).

В каждом регионе происходит внедрение региональных моделей ПМП с учётом географических, эпидемиологических и экономических условий, но в свете последних нормативных документов отлаженное взаимодействие с социальными службами на территории обслуживания является задачей каждой медицинской организации.

**Алгоритм отбора и маршрутизация пациентов, нуждающихся в ПМП**

**Поликлиника** (иная медицинская организация, где получает лечение пациент)

1. **Врач выявляет пациента**, нуждающегося в ПМП (в том числе заполнение анкеты)<sup>5</sup>;
2. **Врач осуществляет оказание ПМП** в рамках своей компетенции;
3. В сложных случаях для оказания ПМП/неконтролируемая боль, тяжесть состояния, подбор симптоматической терапии, проведение медицинских манипуляций.

**Направляет пациента на ВК<sup>6</sup>** для решения вопроса о необходимости и целесообразности оказания помощи специалистами подразделений специализированной ПМП

**4. ВК поликлиники.....принимает решение:**

1. Направить в отделение *специализированной медицинской помощи* для продолжения лечения<sup>7</sup>
2. Направить в одно из подразделений П специализированной МП/в соответствии с территориальным прикреплением/региональной приказ Минздрава/и показаниями, определёнными Приказом МЗ РФ 345н<sup>8</sup>.
  - A. Выездную патронажную службу/Кабинет ПМП;
  - B. Отделение ПМП;
  - C. Отделение сестринского ухода;
  - D. Хоспис.
5. **Контакт ВК** с подразделением ПМП, куда направляется пациент/если специалист ПМП не принимал участия в заседании ВК.
6. **Направление** пациента в одно из подразделений ПМП в соответствии с показаниями и решением специалиста ПМП.
7. **ВРАЧ** при направлении пациента в медицинскую организацию для оказания ПМП, оформляет выписку из амбулаторной карты или карты стационарного больного. Указывает диагноз, результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, рекомендации по диагностике и лечению.
8. **Врач направляет** пациента в орган или учреждение социальной поддержки.
9. При выписке из стационара, где пациент получал ПМП, его направляют в медицинскую организацию, которая оказывает ПМП в амбулаторных условиях, для динамического наблюдения и лечения.

В настоящее время, в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции, возрастает роль выездной патронажной службы ПМП. Выездная патронажная служба может взять на себя патронаж и тех пациентов, которым ранее ПМП оказывалась участковыми терапевтами. Мы понимаем, что предпочтительно ведение пациентов на дому, так как любая госпитализация в современной обстановке может увеличить риск инфицирования новой коро-

<sup>5</sup> в соответствии с приказом Минздрава РФ 315-404/19П/од «О внедрении приказа Минздрава России и Минтруда России от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»».

<sup>6</sup> Для всех пациентов кроме пациентов с гистологически верифицированным диагнозом ЗНО.

<sup>7</sup> Если есть показания для специализированной, в том числе высокотехнологичной, помощи и у медорганизации нет возможности её оказать, пациента направляют в медорганизацию, которая оказывает специализированную, в том числе высокотехнологичную, медпомощь по нужному профилю.

<sup>8</sup> кроме пациентов с верифицированным диагнозом ЗНО.

навирусной инфекцией. В отделения ПМП и хосписы следует направлять лишь пациентов, которым действительно невозможно оказать ПМП на дому: проведение малоинвазивных вмешательств, купирование интенсивной боли и подбор рациональной схемы противоболевой терапии, организация ухода и симптоматическое лечение одиноких больных в конце жизни в хосписе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов.** Введенская Е.С. — концепция исследования, литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи; Палехов А.В. — анализ, редактирование статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Введенская Елена Станиславовна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: Evveden@rambler.ru

к. м. н., заведующая отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Россия, Нижний Новгород; член профильной комиссии Минздрава России по паллиативной помощи, член Комитета по опиоидной терапии в клинической практике Российского общества по изучению боли, член президиума Правления Российской ассоциации паллиативной медицины, Россия, Нижний Новгород

**Палехов Александр Владимирович**

руководитель цикла «Паллиативная медицинская помощь» на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», член президиума Российского общества по изучению боли, Председатель комитета по опиоидной терапии в клинической практике Российского общества по изучению боли, член президиума правления Российской ассоциации паллиативной медицины, заслуженный врач России, Россия, Ставрополь

**Vvedenskaya Elena S.**

*Corresponding author*

e-mail: Evveden@rambler.ru

Cand. Sci. Medicine, GBUZ NO "Nizhny Novgorod City Hospital № 30" Palliative Care Department Head, the Russian Federation Ministry of Health Palliative Care Profile Commission member, the Russian Society for the Study of Pain Opioid Therapy in Clinical Practice Committee member, the Russian Palliative Medicine Association Board member, Russia, Nizhny Novgorod

**Palekhov Alexander V**

DPO FGBOU VO «Stavropol State Medical University» Oncology and Radiation Therapy Department Palliative Care Course Head, Board member and Opioid Therapy in Clinical Practice Committee Chairman of the Russian Society for the Study of Pain, the Russian Palliative Medicine Association Board member, Honored Physician of the Russian Federation, Russia, Stavropol

## Литература / References

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2019 № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation, Ministry of labor and social protection of the Russian Federation of 31.05.2019 No. 345n/372n «Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizacii okazaniya palliativnoj medicinskoj pomoshchi, vкlyuchaya porядok vzaimodejstviya medicinskih organizacij, organizacij social'nogo obsluzhivaniya i obshchestvennyh ob'edinenij, inyh nekommercheskih organizacij, osushchestvlyayushchih svoyu deyatel'nost' v sfere ohrany zdorov'ya». (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/72280964/> Ссылка активна на 01.11.2020.

2. Введенская Е.С. Паллиативная помощь новое направление общественного здравоохранения // *Нижегородский медицинский журнал*. — 2004. — №2. — С.151-158. [Vvedenskaya ES. Palliativnaya pomoshch' novoe napravlenie obshchestvennogo zdravooohraneniya. *Nizhegorodskij medicinskij zhurnal* 2004;2:151-158 (In Russ).]

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 марта 2013 г. № 121н «Об утверждении требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании

медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of March 11, 2013 № 121N «Ob utverzhdenii trebovanij k organizacii i vypolneniyu rabot (uslug) pri okazanii pervichnoj mediko-sanitarnoj, specializirovannoj (v tom chisle vysokotekhnologichnoj), skoroj (v tom chisle skoroj specializirovannoj), palliativnoj medicinskoj pomoshchi, okazanii medicinskoj pomoshchi pri sanatorno-kurortnom lechenii, pri provedenii medicinskih ekspertiz, medicinskih osmotrov, medicinskih osvidetel'stvovanij i sanitarno-protivoepidemiceskikh (profilakticheskikh) meropriyatij v ramkah okazaniya medicinskoj pomoshchi, pri transplantacii (peresadke) organov i (ili) tkanej, obrashchenii donorskoj krovi i (ili) ee komponentov v medicinskih celyah». (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70373440/> Ссылка активна на 01.11.2020.

4. Новиков Г.А., Введенская Е.С., Вайсман М.А., Рудой С.В. История развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации // журнал «Паллиативная медицина и реабилитация» — 2020. — №1. — С.51-54. [Novikov GA, Vvedenskaya ES, Weissman MA, Rudoy SV. History of palliative care in the Russian Federation. *Palliative Medicine and Rehabilitation* 2020;1:51-54 (In Russ).]

5. Письмо Минздрава РФ от 01.08.2019 г. № 25-4/и/1-6953. [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation No. 25-4/I/1-6953 dated

01.08.2019.». (In Russ.) Доступно по: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/58995.html>/ Ссылка активна на 01.11.2020

6. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 № 4н (ред. от 11.12.2019) «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [Order of the Ministry of health of Russia from 14.01.2019 № 4n (ed. from 11.12.2019) «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya lekarstvennykh preparatov, form recepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ih ucheta i hraneniya». (In Russ.)] Доступно по: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_321140/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/) Ссылка активна на 01.11.2020

7. Приказ Минздрава России от 01.08.2012 № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления». [Order of the Ministry of health of Russia from 01.08.2012 № 54N «Ob utverzhdenii formy blankov receptov, sodержashchih naznachenie narkoticheskikh sredstv ili psihotropnykh veshchestv, poryadka ih izgotovleniya, raspredeleniya, registracii, ucheta i hraneniya, a takzhe pravil oformleniya». (In Russ.)] Доступно по:

[http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_134211/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_134211/) Дата обращения 01.11.2020

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2016 г. № 988н «О Порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в список I и таблицу I списка IV перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 22, 2016 № 988n «O Poryadke vydachi spravki ob otsutstvii u rabotnikov, kotorye v sootvetstvii so svoimi trudovymi obyazannostyami dolzhny imet' dostup k narkoticheskim sredstvam, psihotropnym veshchestvam, vnesennym v spisok I i tablicu I spiska IV perechnya narkoticheskikh sredstv, psihotropnykh veshchestv i ih prekursorov, podlezhashchih kontrolyu v Rossijskoj Federacii, prekursoram ili kul'tiviruemykh narkosoderzhashchim rasteniyam, zabolevanij narkomaniej, toksikomaniej, hronicheskimi alkogolizmom». (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/71594054/#ixzz6P3OffdWw> Дата обращения 01.11.2020

**19**

Лет работы

**230+**

Исследований

**220+**

Публикаций

**38**

Партнёров

## Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



### Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



### Фармакоэкономический анализ

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



### Разработка моделей в MS Excel

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



### Подготовка досье на включение в

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

## Также Центр занимается:

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

## По вопросам сотрудничества обращаться к:



**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

Ведущий специалист  
+ 7 (910) 449-22-73  
clinvest@mail.ru



**Чеберда Алексей Евгеньевич**

Исполнительный директор  
+ 7 (963) 999-77-69  
aecheberda@healtheconomics.ru



**Афанасьева Елена Владимировна**

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

