



**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-ok.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 01.08.2021.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей
Журнал выходит с 2001 г.

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

ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

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

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

Сайты

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

Журналы

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

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К.3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономические характеристики агонистов рецепторов
глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов на их основе
Дьяков И.Н., Зырянов С.К.4

COVID-19: экономические аспекты вакцинопрофилактики гриппа
*Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А., Рогова И.В.,
Попова И.А., Гуревич К.Г.*16

Индивидуализированная профилактика гемофилии А как путь
повышения эффективности терапии и оптимизации потребления
препаратов на примере октокога альфа и руриоктокога альфа пэгولا.
Систематический обзор литературы
Толкушин А.Г., Холонья-Волоскова М.Э., Погудина Н.Л.22

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжёлой
внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза
Дерюшкин В.Г.31

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственные средства, приём которых
ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных
интерстициальных заболеваний лёгких
Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычёв Д.А.39

Алкоголь как фактор риска
лекарственно-индуцированных заболеваний
*Сычёв Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И.,
Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Клепикова М.В.*52

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Индивидуальные особенности фармакокинетики
флударабина фосфата при лечении пациентов
с хроническим лимфолейкозом
*Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Василюк В.Б., Колобова Е.А.,
Светкина Е.В., Фарапонова М.В., Верведа А.Б.,
Сыраева Г.И., Захаров К.А.*67

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов
с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков
с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней
*Иващенко Д.В., Федина Л.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В.,
Дейч Р.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А.,
Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычёв Д.А.*78

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Этические аспекты использования медицинских изделий
с технологией Интернета тела
Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю.89

**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: 01.08.2021
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators
Published since 2001.

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

ISSN 2588-0519

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

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

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

Sites

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

Journals

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

WEB-portals

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

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic characteristics of agonists of receptors for glucagon-like peptide-1 and medicines on their base
Dyakov IN, Zyryanov SK4

COVID-19: economic aspects of influenza vaccine prevention
Zhidkova EA, Gutor EM, Tkachenko YuA, Rogova IV, Popova IA, Gurevich KG16

Individualized prophylactic treatment of patients with hemophilia A to improve effectiveness and optimize product consumption on the example of octocog alpha and ruriocog alpha pegol. A systematic literature review
Tolkushin AG, Holownia-Voloskova ME, Pogudina NL22

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Analysis of the selection of antimicrobial drugs f or community-acquired pneumonia by final year
Deriushkin VG31

DRUGS SAFETY

Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases
Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Sychev DA39

Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases
Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Ebzeeva EYu, Klepikova MV52

PHARMACOKINETICS

Individual features of the pharmacokinetics of fludarabin phosphate in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia
Rodionov GG, Shantyr' II, Vasilyuk VB, Kolobova EA, Svetkina EV, Faraponova MV, Verveda AB, Syraeva GI, Zakharov KA67

PHARMACOGENETICS

Analysis of associations between pharmacodynamic genetic factors and antipsychotics' effectiveness and safety in adolescents with acute psychotic episodes taking antipsychotics during a 28-day follow-up
Ivaschenko DV, Fedina LV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitsch RV, Nastovich MI, Akmalova KA, Kachanova AA, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA78

BIOMEDICAL ETHICS

Ethical aspects of the Internet of Bodies
Khokhlov AL, Belousov DYU89



Уважаемые читатели, при рассмотрении статей, поступивших в журнал «Качественная клиническая практика», особое внимание уделяется их актуальности и практической пользе для здравоохранения.

Статья Дьякова И. Н. посвящена проблеме эффективного контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) с помощью современных агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов на их основе. Авторы продемонстрировали, что их применение связано с уменьшением расходов на предупреждаемые осложнения СД 2 типа.

Жидкова Е. А. и соавт. приводят данные ретроспективного исследования связи прививки от гриппа со снижением вероятности заболеть коронавирусной инфекцией, и показывают, что вакцинация против гриппа обладает экономической эффективностью и в отношении COVID-19.

Толкушин А. Г. и соавт. обобщили в систематическом обзоре международных данных эффективность и потребление октокога и руриоктокога при стандартной профилактической терапии и профилактической терапии с использованием индивидуализированного подхода у пациентов с гемофилией А. Пересмотр режима дозирования октокога альфа на основе персонифицированной оценки фармакокинетической кривой с применением фармакокинетической популяционной модели (muPKFiT) приводит к обоснованному корректированию дозы и улучшению исходов: сокращению объёма потребления лекарственных препаратов и/или к повышению эффективности профилактики кровотечений у пациентов с тяжёлой гемофилией А.

Дерюшкин В. Г. оценил сформированность навыка рационального выбора выпускниками медицинского вуза антимикробного препарата для лечения нетяжёлой внебольничной пневмонии.

Практикующим врачам важно знать о лекарственных средствах, использование которых может быть ассоциировано с лекарственно-индуцированными поражениями лёгких для профилактики, ранней диагностики и, следовательно, более эффективного лечения. В обзоре Осроумовой О.Д. и соавт. описаны такие лекарственные препараты, токсическое действие которых приводит к развитию интерстициальных заболеваний лёгких. В случае применения данных препаратов следует оценивать клинические проявления со стороны дыхательной системы, а такая настороженность будет способствовать эффективной профилактике и снижению числа случаев необратимого поражения лёгких.

В статье Сычёва Д. А. и соавт. проведён анализ и систематизация данных из открытых литературных источников с целью информирования специалистов практического здравоохранения о возможных рисках, обусловленных взаимодействием алкоголя и лекарственных препаратов различных фармакологических групп.

Родионов Г. Г. с соавт. рассмотрели индивидуальную особенность фармакокинетики флударабина фосфата при лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание (C_{max}/AUC_{0-t}) и общий клиренс активного метаболита флударабина, статистически значимо связана с сочетанием гендерных и антропометрических факторов.

В статье Иващенко Д. В. и соавт. в результате проведённого исследования были выявлены полиморфные варианты генов фармакодинамических факторов, значимо ассоциированных с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней.

Современные реалии быстро развивающихся медицинских технологий, в том числе Интернета тела (Internet of Bodies; IoB) в здравоохранении, требуют повышения осведомлённости об этических последствиях их применения. Хохлов А. Л. с Белоусовым Д. Ю. подняли в статье вопросы биомедицинской этики применения медицинских IoB-изделий. Даются рекомендации для членов комитетов по этике при рассмотрении медицинских IoB-изделий, которые должны сосредоточить своё внимание на то, в какой степени IoB подрывают принцип автономности человека, нарушают принцип анонимности и конфиденциальности данных.

*Главный редактор
д. м. н., профессор Зырянов Сергей Кенсаринович*

Фармакоэкономические характеристики агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов на их основе

Дьяков И. Н.¹, Зырянов С. К.²

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

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

Аннотация. Проблема эффективного контроля сахарного диабета является актуальной в том числе и с точки зрения оптимального расходования ресурсов здравоохранения. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются одной из наиболее современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД 2) и входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием. Экономические сравнительные аспекты применения этих препаратов в отечественных условиях не изучались. *Материал и методы.* На основе опубликованных данных клинических исследований проведена сравнительная экономическая оценка применения инсулина гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси), Эксенатид (Экс), дулаглутид (Дула), лираглутид (Лира) и комбинаций этих арГПП-1 с иГла 100 ЕД/мл. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}) менее 7 %. Проведено не прямое сравнение с расчётом отношения шансов (OR) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* Фармакоэкономический анализ, основанный на не прямых сравнениях эффективности иГлаЛикси и Дула (оба препарата входят в Перечень ЖНВЛП), а также Лира и Экс (не входят в Перечень ЖНВЛП), показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2. иГлаЛикси продемонстрировал существенные экономические преимущества как при сравнении с применением только арГПП-1 (снижение прямых затрат в сравнении с Экс на 23,8 %, с Дула — на 15,6 %, с Лира — на 54,4 %), так и их комбинаций с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (снижение прямых затрат в сравнении с иГла + Экс на 16,2 %, с иГла + Дула — на 15,2 %). Общие расходы (прямые + не прямые) иГла Ликси снижал в большей степени в сравнении с Экс, Дула и Лира (на 19,9, 9,3 и 45,2 %, соответственно). *Заключение.* Эффективный контроль СД 2 с помощью современных арГПП-1 и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; фармакоэкономика; инсулин гларгин + ликсисенатид; лираглутид; Эксенатид; дулаглутид

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономические характеристики агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и препаратов на их основе. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-4-15>

Pharmacoeconomic characteristics of agonists of receptors for glucagon-like peptide-1 and medicines on their base

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

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

² — RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. The effective control of Diabetes Mellitus (DM) is an actual problem from optimal expenditures of health care system point of view. Agonists of receptors for glucagon like peptide-1 (aGLP-1) are one of the modern option for glycemia control in DM Type 2 and included in all current guidelines for the treatment control. The economic comparative aspects of the use of these drugs in the local conditions have not been studied. *Materials and methods.* Comparative economic evaluation of insulin glargine + lixisenatide (iGlaLixi), exenatide (Exe), dulaglutide (Dula), liraglutide (Lira) and combinations of their aGLP-1 with iGla 100 U has been performed base on published clinical data of efficacy. Number of patients with $HbA_{1c} < 7\%$ was chosen as efficacy criterion. Non-direct comparison with Odds Ratio (OR) calculation was prepared. Direct and indirect costs (medications, treatment of CV-complications, GDP loses etc.) were indicated and calculated based on constructed model. Sensitivity analysis has been provided for validation of results. *Results.* Pharmacoeconomic analysis based on non-direct efficacy comparisons of iGlaLixi, Exe, Lira and Dula has shown of economic advantages of effective DM2T control. iGlaLixi has demonstrated economic advantages as well usage aGLP-1 only (direct costs decreasing vs Exe on 23,8 %, vs Dula on 15,6 %, vs Lira on 54,4 %) as their combinations with iGla 100 U (direct costs decreasing vs iGla 100 U + Exe on

23,8 %, vs iGla 100 U + Dula on 15,2 %). iGlaLixi decreased a total cost (direct and non-direct) better than Exe, Dula and Lira (on 19,9, 9,3 и 45,2 % accordingly). *Conclusion.* An effective control of DM2T with aGLP-1 and medicines on their base has an economic value because lead to expenditures for complications decreasing from government position.

Keywords: diabetes mellitus type 2; pharmacoeconomics; insulin glargine + lixisenatide; liraglutide; exenatide; dulaglutide
For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic characteristics of agonists of receptors for glucagon-like peptide-1 and medicines on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-4-15>

Введение

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются одной из наиболее современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) и входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием [1, 2]. Препараты данной группы существенно различаются по структуре и длительности действия, имеют те или иные преимущества назначения у различных групп больных, но их объединяет наличие кардио- и ренопротективных эффектов, что в настоящее время считается важным условием выбора фармакотерапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы [3]. На основании систематического мета-анализа исследований, включивших 56 004 больных СД 2 типа, получавших ликсисенатид (Ликси), лираглутид (Лира), эксенатид (Экс) и дулаглутид (Дула), было установлено, что арГПП-1, значимо снижают вероятность крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) на 12 % (отношение шансов — OR 0,88; 95 % ДИ 0,82—0,94; $p < 0,0001$). Лечение арГПП-1 снижало смертность от всех причин на 12 % (OR — 0,88; 0,83—0,95; $p = 0,001$), госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 9 % (0,91; 0,83—0,99; $p = 0,028$), а также улучшало комбинированный исход заболевания почек (развитие впервые возникшей макроальбуминурии, снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации [или повышение уровня креатинина], прогрессирование до терминальной стадии заболевания почек или смерть, обусловленная причинами заболевания почек) на 17 % (0,83; 0,78—0,89; $p < 0,0001$), в основном за счёт снижения экскреции альбумина с мочой. Также отмечен позитивный тренд влияния на сердечную недостаточность и нарушения ритма сердца [4].

Вместе с тем, эффекты, описанные выше, не могут быть достигнуты без адекватного контроля СД 2 типа, который у значительной части пациентов невозможен без своевременной и правильно подобранной терапии базальными аналогами инсулина. Стабильный эффект инсулина особенно важен в стрессовых для организма условиях, в чём мы могли убедиться во время пандемии [5]. Имеются данные о лучшем эффекте по контролю СД 2 типа инсулином гларгин в сравнении с Лираглутидом, по крайней мере у больных со стажем заболевания в среднем 9 лет [6]. При

этом следует отметить, что прекращение лечения препаратами арГПП-1 отмечается достоверно чаще, чем базальными аналогами инсулина (по результатам мета-анализа 6 крупных исследований) — отношение шансов 1,95 (ДИ 1,17—3,27) [7]. Эффективная и безопасная инсулинотерапия всегда считалась основой контроля СД [8], несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет новых классов противодиабетических средств. Поэтому потенцирование антигипергликемического действия арГПП-1 аналогом инсулина длительного действия считается одним из перспективных направлений лечения, обеспечивающего разнонаправленность патогенетического эффекта, с одной стороны, повышающим приверженность к лечению, с другой. В Российской Федерации зарегистрированы для медицинского применения две фиксированные комбинации арГПП-1 и базального инсулина: инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси) и инсулин деглудек + лираглутид.

Эффективность сахароснижающей терапии СД 2 типа определяется по числу больных, у которых достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), составляющего менее 7 % [9]. Именно этот уровень, как правило, признается 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, как в отечественной, так и в зарубежной практике имеются многочисленные доказательства о необходимости их предупреждения для уменьшения общественных и бенефициарных потерь [10, 11].

Фармакоэкономические аспекты применения жизненно важного препарата иГлаЛикси были изучены в сравнении со свободной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл (иГла) и ликсисенатида в сравнении с применением только иГла [12, 13]. Сделан прогноз по экономической целесообразности использования иГлаЛикси в качестве препарата для контроля СД 2 типа на длительную (10-летнюю) перспективу в условиях отечественной практики у своевременно диагностированных больных с помощью анализа крови на гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [14]. Ранее нами были опубликованы результаты непрямого сравнения клинической эффективности применения

иГлаЛикси с препаратами «семейства» инсулина де-глюдек и экономических прогнозов применения этих препаратов при СД 2 типа [15]. Фармакоэкономического сравнения иГлаЛикси с Дула, Лира, и Экс в российских условиях ранее не проводилось.

Исходя из изложенного выше, целью проводимого анализа является изучение экономических аспектов применения иГлаЛикси, Дула, Лира, Экс при СД 2 типа на основе данных непрямого сравнения их эффективности.

Задачи:

- литературный поиск с целью изучения клинической эффективности вышеперечисленных препаратов для контроля СД 2 типа;
- не прямое сравнение клинической эффективности иГлаЛикси, Дула, Лира, Экс для контроля СД 2 типа, в том числе и при комбинировании с иГла;
- сравнение клинко-экономического эффекта иГлаЛикси, Дула, Лира, Экс;
- оценить нагрузку на бюджет здравоохранения и бремя заболевания СД 2 типа при применении сравниваемых препаратов, в том числе с учётом влияния на сердечно-сосудистые события.

Материалы и методы

Прямые (англ. head-to-head) сравнения применения иГлаЛикси с Экс, Дула, Лира, иГла + Экс, иГла + Дула не проводились. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — иГла, с которым есть опубликованные сравнительные исследования для всех анализируемых препаратов. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Не прямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [22] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ ЦЭКМП [23]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, была выбрана точка — достижение целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$. Определялось число (%) больных, достигших этих значений.

Рассчитывали отношение шансов (OR — Odds Ratio) получения клинического эффекта по контролю СД 2 типа для каждой группы [24] по следующему алгоритму:

Таблица 1

Отобранные исследования при проведении непрямого сравнения

Table 1

Selected studies for indirect comparison

№	Сравнение, источник Comparison, source	Общее число больных Patients (n)	Больные, достигшие целевого уровня HbA_{1c} через 26—30 нед. Target level of HbA_{1c} reached after 26-30 weeks (patients, n)	Дозы по инсулину к концу 26 нед. (средние, ЕД/сут) Insulin dose to the end of week 26 (average, U/day)
1	Сравнение иГлаЛикси и иГла (наивные пациенты) [16]	иГлаЛикси 468	345	39,8
		иГла 466	277	40,2
2	Сравнение иГлаЛикси и иГла (пациенты на иГла) [17]	иГлаЛикси 367	202	47,0
		иГла 369	111	47,0
3	Сравнение Экс и иГла [18]	Экс 282	130	-
		иГла 267	128	25
4	Сравнение иГла + Экс и иГла [19]	иГла +Экс 137	82	62,5
		иГла 122	43	67,4
5	Сравнение Дула и иГла [20]*	Дула 273	145	-
		иГла 262	81	29*
6	Сравнение иГла + Дула и иГла [21]	иГла+ Дула 138	92	52
		иГла 134	45	63
7	Сравнение Лира и иГла [6]	Лира 458	210	-
		иГла 467	226	51,7

Примечание: *Ограничением приведённого исследования является недотитрованность иГла: только 24 % пациентов в группе иГла достигли поставленных целевых значений глюкозы плазмы натощак и только у 58 % удалось достичь уровня глюкозы плазмы натощак меньше 6,7 ммоль/л.

Note: *The limitation of this study is that iGla was under-titrated: only 24 % of the iGla group achieved their fasting plasma glucose targets, and only 58 % achieved fasting plasma glucose levels below 6.7 mmol/l.

Данные по сравнительной клинической эффективности иГЛАЛикси и иГЛА взяты из [16, 17]. Далее определяли OR для сравнения иГЛА → Экс, иГЛА → Дула, иГЛА → Лира, иГЛА → иГЛА + Экс, иГЛА → иГЛА + Дула, а затем через иГЛА (общий компаратор) проводили не прямое сравнение с определением OR для иГЛАЛикси → Экс, иГЛАЛикси → Дула, иГЛАЛикси → Лира, иГЛАЛикси → иГЛА + Экс, иГЛАЛикси → иГЛА + Дула.

OR рассчитывали по формуле:

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

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 для расчётов OR

Table 2

OR calculation Matrix

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

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

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

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

Полученное значение OR с ДИ использовали для сопоставления клинической эффективности сравниваемых препаратов. Для расчёта затрат, ассоциированных с достижением или недостижением целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, рассчитывали шанс достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ при применении сравниваемых препаратов. Поскольку все результаты не прямых сравнений представлены в направлении иГЛАЛикси → препарат сравнения, сначала определяли шансы для иГЛАЛикси по формуле:

$$Odds_{\text{иГЛАЛикси}} = OR / (OR + 1)$$

где: $Odds_{\text{иГЛАЛикси}}$ — шанс достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ при применении иГЛАЛикси;

OR — отношение шансов достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в направлении иГЛАЛикси → препарат сравнения.

Шанс достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ при применении препарата сравнения рассчитывали по формуле:

$$Odds_{\text{сравни}} = 1 - Odds_{\text{иГЛАЛикси}}$$

где: $Odds_{\text{иГЛАЛикси}}$ — шанс достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ при применении иГЛАЛикси;

$Odds_{\text{сравни}}$ — шанс достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ при применении препарата сравнения.

Полученные значения отношения шансов использовали в качестве значений частоты достижения эффекта при применении препаратов сравнения

Поскольку все препараты имели прямое сравнение с иГЛА, а его суточные дозы в каждом исследовании были разными, то рассчитывали эквивалентные дозы иГЛАЛикси по иГЛА следующим образом. Рассчитывали коэффициент изменения дозы инсулина для каждого прямого сравнения как отношение суточной дозы инсулина в исследуемом препарате или комбинации к суточной дозе иГЛА. Затем полученные коэффициенты умножали на усредненное значение суточной дозы иГЛА в исследованиях, включённых в не прямое сравнение. Полученное значение отражало суточную дозу препарата по инсулину с соответствующим снижением в сравнении с иГЛА, скорректированную относительно усреднённой группы сравнения.

Цены на сравниваемые препараты по государственному реестру предельных отпускных цен [25] с учётом средней оптовой надбавки 10 % [26] и НДС 10 %. Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, использовали цену согласно данным госзакупок (табл. 3).

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 при сравнении с другими схемами фармакотерапии.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2 типа согласно данным отечественного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [27] (табл. 4).

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5) [28].

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

Table 3

Drug costs in the analysis

МНН INN	Торговое наименование, форма выпуска Trade name, SKU	Стоимость упаковки по ГРЛС* (руб.) SKU cost by GRLS (rub.)	Стоимость упа- ковки с ТН и НДС** (руб.) SKU cost with TN and VAT (rub.)	Стоимость ЕД (руб.) Cost of unit (rub.)	Примечание Note
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл, 3 мл, №3	3 654,00	4 421,34	4,91	Средняя стоимость 1 ЕД по гларгину 4,42 руб.***
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл, 3 мл, №3	2 916,00	3 528,36	3,92	
Дулаглутид (Дула)	Трулисити® 1,5 мг/0,5 мл, 0,5 мл — шприцы в шприц-ручках №4	4 849,80	5 868,26	978,04****	
Лираглутид (Лира)	Виктоза 6 мг/мл, 3 мл №1		5 042,79	280,16****	
Эксенатид (Экс)	Баета 250 мкг/мл, 2,4 мл		7 052,01	11753,36****	
Инсулин гларгин	Инсулин гларгин (Эндодже- никс), 3 мл по 100 МЕ/мл, №1	503,96	609,7916	2,03	Средняя стоимость 1 ЕД гларгина 2,01 руб.***
	Инсулин гларгин (Эндодже- никс), 3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2519,82	3048,9822	2,03	
	Инсулин гларгин (Эндодже- никс), 10 мл по 100 МЕ/мл, №1	1679,88	2032,6548	2,03	
	Инсулин гларгин (Профит- Мед), 3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2549,49	3084,8829	2,06	
	Базаглар®, 3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2272,61	2749,8581	1,83	
	РинГлар®, 3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2428,69	2938,7149	1,96	
	Лантус® СолоСтар®, 3 мл по 100 МЕ/мл, №5	2648,82	3205,0722	2,14	

Примечания: * — ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ** — НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — Медиана регулируемой оптовой надбавки; *** — Среднее значение; **** — Стоимость 1 мг.
Notes: * — GRLS — The State Register of maximal manufacturing prices; ** — VAT — value added tax; TN — regulated trade mark up; *** — The average value; **** — The cost of 1 mg.

Таблица 4

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

Table 4

The frequency of cardiovascular diseases in diabetes mellitus 2 type [27]

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

Таблица 5

Стоимость лечения сердечно-сосудистых событий согласно тарифам КСГ

Table 5

The costs of treatment of CVD exacerbations according to the DRG rates

Заболевание Illness	КСГ Drug Related Group		Коэффициент затрат Expenditures ratio	Стоимость законченного случая, руб. Case cost (rub.)	Среднее значение стоимости, руб. Cost (average, rub.)
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	53 082,87	81 493,41
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	105 044,26	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	130 090,40	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	78 876,65	129 467,37
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	148 407,73	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	161 117,71	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	41 868,18	58 503,30
	st13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	75 138,42	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	105 418,09	121 212,11
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	94 203,40	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	116 632,78	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	168 594,17	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	29 158,19	62 708,81
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	63 549,91	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	53 082,87	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	105 044,26	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	26 167,61	39 999,06
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	56 073,45	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	45 139,13
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	29 158,19	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	57 568,74	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	56 073,45	
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»				74 764,60
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				138 781,79

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение $HbA_{1c} < 7\%$ позволяет снизить их частоту [29]. 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 ССС, учитывали также косвенные затраты, ассоциированные с оплатой временной нетрудоспособности и недополученным объёмом ВВП. Частота летальных исходов при СД 2 типа 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 2020 г. в 51 083,00 руб. [30]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 702,77 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объёма ВВП учитывали, что в 2020 г. он был 106 606,55 млрд руб. Численность занятого населения России в 2020 г. составила 75 183,81. Исходя из этого, ВВП на душу трудоспособного населения в 2020 г. составил 1 417 945,61 руб. за год или 3 884,78 руб. за календарный день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях: инфаркт миокарда — 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые препараты и лечение ССС (прямые медицинские затраты);
- затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты), и затраты вследствие недополучения ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Результаты

По итогам выполненных непрямых сравнений клинической эффективности иГлаЛикси и рассматриваемых препаратов, проведённых через общего компаратора — иГла — и основанного на вычислении OR (табл. 1), были получены следующие результаты (табл. 6).

Расчёт эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла произведён на основании данных клинических исследований. Для группы 1 эффективность иГлаЛикси была достоверно выше, чем при применении иГла — 79 и 51 %, соответственно, следовательно, отличия составили 14,3 % по итогам 26-недельного лечения СД 2 типа. При этом суточные дозировки были 29 ЕД и 55 ЕД по гларгину 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), иГла — 92,59 ЕД (55 ЕД/0,594), а соотношение при заданной эффективности — 0,424 (39,34/92,59). При построении матрицы анализа чувствительности 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 рассматриваемыми препаратами поправка на дозировку иГлаЛикси будет сделана с учётом высчитанных показателей эквивалентности дозировок с иГла. Расчёт коэффициентов для эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла представлен в табл. 7.

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и непрямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД 2 типа (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 — 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 имеет экономические преимущества перед арГПП-1, назначаемыми как дополнение к таблетированным препаратам, так и в сочетании с инсулином.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГлаЛикси перед препаратами Экс, Дула и Лира. В качестве примера приводим результаты анализа чувствительности при изменении цен на иГлаЛикси и Дула (табл. 10). Он подтверждает экономические результаты, полученные в основном сценарии.

Таблица 6

Результаты непрямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин+ликсисенатид с aГПП-1 с указанием дозировок

Table 6

Results of indirect comparison of clinical efficacy of insulin glargine + lixisenatide with aGLP-1 with indication of dosages

Направление сравнения Comparison's vector	OR Odds Ratio	ДИ (ниж) CI (lower)	ДИ (верх) CI (upper)	Рассчитанная частота достижения целевого уровня HbA _{1c} <7 % Frequency of HbA _{1c} <7 % reached	Эквивалентные суточные дозировки иГла/Ликси по иГла (ЕД) Daily equipotential doses iGlaLixi based on iGla (U)
Сравнение иГла/Ликси и Экс					
иГла/Ликси → иГла	1,91	1,45	2,52	-	-
иГла → Экс	1,08	0,77	1,51	-	-
иГла/Ликси → Экс	2,063	1,334	3,189	67,35 %/32,65 %	32,28/-
Сравнение иГла/Ликси → иГла + Экс					
иГла/Ликси → иГла	2,85	2,11	3,86		-
иГла → иГла + Экс+	0,37	0,22	0,61		-
иГла/Ликси → иГла + Экс	1,054	0,583	1,907	51,31 %/48,69 %	57,2/57,96
Сравнение иГла/Ликси → Дула					
иГла/Ликси → иГла	1,91	1,45	2,52		-
иГла → Дула	0,40	0,28	0,57		-
иГла/Ликси → Дула	0,764	0,487	1,198	43,31 %/56,69 %	34,22/-
иГла/Ликси → иГла + Дула					
иГла/Ликси → иГла	2,85	2,11	3,86		-
иГла → иГла + Дула	0,25	0,15	0,41		-
иГла/Ликси → иГла + Дула	0,713	0,396	1,281	41,62 %/58,38 %	55,00/42,92
Сравнение иГла/Ликси → Лира					
иГла/Ликси → иГла	1,91	1,45	2,52		-
иГла → Лира	1,11	0,86	1,44		-
иГла/Ликси → Лира	2,12	1,453	3,094	67,95 %/32,05 %	45,43/-

Примечания: * — Дозировки иГла/Ликси представлены как эквивалентные и рассчитаны, согласно анализу чувствительности, с изменением эффективности иГла и повышением, соответственно, до уровня эффективности иГла/Ликси; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Notes: * — The dosages of iGlaLixi are presented as equipotent and calculated according to the sensitivity analysis with a change in the effectiveness of iGla and an increase, respectively, to the level of the effectiveness of iGlaLixi; Odds Ratio; CI — the confidence interval.

Таблица 7

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

Table 7

Calculated coefficients of the ratio of the dosages of iGlaLixi and iGla to obtain the same efficiency parameters (one-sided sensitivity analysis)

	Изменение эффективности иГла в группе 1 iGla efficacy in Group 1			
	30 %	20 %	15 %	0
Соотношение доз иГла/Ликси/иГла	0,296904	0,337683	0,361221	0,424966
	Изменение эффективности иГла в группе 2 iGla efficacy in group 2			
	0,248387	0,283871	0,301613	0,354839

Таблица 10
Анализ чувствительности в отношении изменения цен
на сравниваемые препараты.
В точке «0» — разница в прямых затратах

Table 10
Sensitivity analysis in relation to changes
in the prices of the compared drugs
At the point «0» — the difference in direct costs

Изменение цен на Дула Dula cost changing	Изменение цен на иГла Ликси iGlaLixi cost changing				
	-20 %	-10 %	0	10 %	20 %
20 %	-34,2 %	-27,0 %	-23,0 %	-18,3 %	-15,5 %
10 %	-27,0 %	-23,0 %	-18,3 %	-15,5 %	-12,4 %
0	-23,0 %	-18,3 %	-15,5 %	-12,4 %	-10,3 %
-10 %	-18,3 %	-15,5 %	-12,4 %	-10,3 %	-13,0 %
-20 %	-15,5 %	-12,4 %	-10,3 %	-13,0 %	-5,0 %

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на не прямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов иГлаЛикси и Дула (оба препарата входят в перечень ЖНВЛП), а также Лира и Экс (не входят в Перечень ЖНВЛП), показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 типа с помощью этих современных препаратов. В ряду рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные экономические преимущества как при сравнении с применением только арГПП-1 (снижение прямых затрат в сравнении с Экс на 23,8 %, с Дула — на 15,6 %, с Лира — на 54,4 %), так и их комбинаций с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (снижение прямых затрат в сравнении с иГла + Экс на 16,2 %, с иГла + Дула — на 15,2 %). Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в котором бы можно было сравнить эти

препараты в реальных отечественных условиях как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не у всех пациентов удавалось достичь целевых значений гликемического контроля, что, конечно, в некоторой степени может влиять на результаты непрямого сравнения.

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

Ограничения исследования

Дозировки иГлаЛикси определены на основе эквивалентности дозировкам иГла и экстраполированы в не прямые сравнения клинической эффективности с остальными препаратами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

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

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

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

Dyakov Ilya

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

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

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

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

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii "Sakharniy diabet u vzroslih". Utvergdenu Minzdravom Rossii. 2019. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970> Ссылка активна на 02.03.2021.
2. Marx N, Davies MJ, Grant PJ et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):46-52. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30343-0
3. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
4. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F et al. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(7):1106-1114 DOI: 10.1016/j.numecd.2020.03.013
5. Chawla M, Jain SM, Kesavadev J et al. Insulinization in T2DM with Basal Analogues During COVID-19 Pandemic: Expert Opinion from an Indian Panel. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):133-142. DOI: 10.1007/s13300-020-00979-8
6. D'Alessio D, Häring H-U, Charbonnel B et al.; EAGLE Investigators. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):170-8. DOI: 10.1111/dom.12406
7. McGovern A, Tippu Z, Hinton W et al. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040-1043. DOI: 10.1111/dom.13160
8. Gonzalez JD. Introduction to basal insulin therapy: clinical management of diabetes. *Am J Manag Care.* 2018;24(6 Suppl):S87-S92
9. Umpierrez GE, Kovatchev B. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):518-527. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.09.010
10. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2016;19(1):30-43. [Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(1):30-43 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM7784
11. 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
12. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина гларгин и лисисенатида при сахарном диабете 2-го типа. *Качественная клиническая практика.* 2019;(3):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.* 2019;(3):13-22. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10079
13. Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа. *Качественная клиническая практика.* 2019;(2):25-35. [Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(2):25-35. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070
14. 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;22(6):504-514. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI et al. An economic value of the glycosylated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):504-514 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM12205
15. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и лисисенатида с «смейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика.* 2020;(5): 4-14. [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
16. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al.; LixiLan-O Trial Investigators. 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. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917. Erratum in: *Diabetes Care.* 2017;40(6):809. DOI: 10.2337/dc17-er06c
17. Arora VR, Rosenstock J, Wysham C et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov;39(11):1972-1980. DOI: 10.2337/dc16-1495
18. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 18;143(8):559-69. DOI: 10.7326/0003-4819-143-8-200510180-00006
19. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2011 Jan 18;154(2):103-12. DOI: 10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00300
20. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH et al. Efficacy and Safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with Type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2241-9. DOI: 10.2337/dc14-1625
21. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jul;19(7):1024-1031. DOI: 10.1111/dom.12937
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) Available at: [https://www.cadth.ca/](https://www.cadth.ca/Accessed February 11, 2021) Accessed February 11, 2021.
23. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. 2017. — 32с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii. 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g.pdf> Ссылка активна на 11.03.2021.
24. 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 V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. Moscow: 2005. (In Russ).]
25. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 14.03.2021.
26. 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 zhiznennno 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 г.
27. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет.* 2016;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.
28. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и

2021 годов» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1506 of December 10, 2018 "O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov". (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/> Ссылка активна на 01.10.2020.

29. 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

30. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2020 гг. [Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subektam Rossijskoj Federacii za 2000-2020 gg. (In Russ).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.03.2021 г.

Поступила: 27.05.2021
Принята к публикации: 01.06.2021

Таблица 8
Затраты за 1 год в зависимости от достижения / недостижения контроля СД 2 типа за 1 случай (руб.)

Table 8

Costs for 1 year, depending on the achievement / non-achievement of DM 2 type control in 1 case (rub.)

Сердечно-сосудистое событие Cardiovascular event	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} Direct medical costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} Direct medical costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} Direct non-medical costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} Direct non-medical costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} Indirect costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} Indirect costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)
Артериальная гипертензия	19 147,77	13 594,92	3 337,91	2 369,92	7 615,30	5 406,86
Нарушения сердечного ритма	11 915,66	8 460,12	1 420,18	1 008,33	3 240,08	2 300,46
Стенокардия	11 859,91	8 420,54	2 472,64	1 755,58	5 641,21	4 005,26
Хроническая сердечная недостаточность	5 097,19	3 619,01	1 476,34	1 048,20	3 368,20	2 391,42
Инфаркт миокарда	13 584,10	9 644,71	7 513,93	5 334,89	17 142,68	12 171,30
Инсульт	12 60,16	8 573,55	6 424,64	4 368,76	14 657,52	9 967,11
Суммарно за 1 год	74 212,79	52 312,85	22 645,64	15 885,68	51 664,99	36 242,41

Таблица 9

Затраты на контроль СД 2 типа в течение 24 недель (руб./пациент трудоспособного возраста)

Table 9

The cost for DM 2 type control within 24 weeks (rub. / working age patient)

Затраты The cost	иГла/Ликси iGla/Lixi	Экс Exe	Разница (руб., %) Diff (rub., %)	иГла/Ликси iGla/Lixi	иГла + Экс iGla + Exe	Разница (руб., %) Diff (rub., %)	иГла/Ликси iGla/Lixi	Дула Dula	Разница (руб., %) Diff (rub., %)	иГла Ликси iGla/Lixi	иГла + Дула iGla + Dula	Разница (руб., %) Diff (rub., %)	иГла Ликси iGla/Lixi	Лира Lira	Разница (руб., %) Diff (rub., %)
Прямые затраты															
Затраты на препараты	25 943,24	39 491,29	-13 548,05 -34,31 %	45 977,53	60 713,38	-14 735,85 -24,27 %	25 943,24	38 143,69	-12 200,45 -31,99 %	44 209,17	53 860,13	-7 159,29 -23,4 %	25 943,24	88 248,83	-62 305,58 -70,60 %
Затраты на лечение осложнений СД 2	29 731,34	33 531,48	-3 800,14 -11,33 %	31 487,47	31 775,35	-287,88 -0,91 %	32 363,89	30 898,93	1 464,96 4,74 %	32 548,70	30 714,12	-1 884,71 -6,5 %	29 666,03	33 596,79	-3 930,76 -11,70 %
Суммарно прямые затраты	55 674,58	73 022,77	-17 348,18 -23,8 %	77 465,00	92 488,73	-15 023,73 -16,2 %	58 307,13	69 042,62	-10 735,49 -15,6 %	76 757,87	84 574,25	-9 044,00 -15,2 %	55 609,27	121 845,61	-66 236,34 -54,4 %
Непрямые затраты															
Оплата временной нетрудоспособности	9 046,33	10 219,33	-1 173,01 -11,48 %	9 588,40	9 677,26	-88,86 -0,92 %	9 858,93	9 406,73	452,20 4,81 %	9 915,97	9 349,69	566,29 -6,6 %	9 026,17	10 239,49	-1 213,33 -11,85 %
Недополученный ВВП за период временной нетрудоспособности	20 638,77	23 314,93	-2 676,17 -11,48 %	21 875,48	22 078,22	-202,73 -0,92 %	22 492,68	21 461,02	1 031,67 4,81 %	22 622,83	21 330,87	1 291,97 -6,6 %	20 592,77	23 360,93	-2 768,16 -11,85 %
Суммарно непрямые затраты	29 685,09	33 534,27	-3 849,17 -11,48 %	31 463,88	31 755,48	-291,59 -0,92 %	32 351,61	30 867,75	1 483,87 4,81 %	32 538,81	30 680,55	1 858,26 -6,6 %	29 618,94	33 600,42	-3 981,48 -11,85 %
ВСЕГО ЗАТРАТ	85 359,68	106 557,03	-21 197,36 -19,9 %	108 928,89	124 244,21	-15 315,32 -12,3 %	90 658,75	99 910,37	-9 251,62 -9,3 %	109 296,68	115 254,80	-5 958,13 -5,2 %	85 228,21	155 446,04	-70 217,82 -45,2 %

COVID-19: экономические аспекты вакцинопрофилактики гриппа

Жидкова Е. А.^{1,2}, Гутор Е. М.², Ткаченко Ю. А.², Рогова И. В.¹, Попова И. А.¹, Гуревич К. Г.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
МЗ РФ, Москва, Россия

² — Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО «РЖД» (ЦДЗ), Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Вирусная пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к развитию новой коронавирусной болезни-2019 (COVID-19). Пандемия COVID-19 вынудила мобилизовать все доступные ресурсы систем здравоохранения. Имеются отдельные публикации о снижении риска развития коронавирусной инфекции у лиц, вакцинированных против гриппа. *Цель:* исследование экономической эффективности противогриппозной вакцинации в условиях «первой» волны COVID-19. *Материалы и методы.* Были проанализированы архивные данные 2452 человек из числа заболевших работников ОАО «РЖД». Контрольную группу составили 2911 работников, не заболевших COVID-19, сравнимых по полу, возрасту и территории проживания. Для всех лиц рассчитывались баллы по шкале коморбидности Чарлсон. Фармакоэкономическую стоимость лечения пациента прогнозировали с использованием марковской модели. *Результаты.* Наличие прививки от гриппа в 1,3 раза снижало вероятность заболеть COVID-19. При наличии диагноза коронавирусной инфекции стационарное лечение привитым от гриппа требовалось в 2 раза реже, чем непривитым. По сравнению с ситуацией отсутствия вакцинированных лиц, в «первую волну» расчётная экономия средств на лечение пациентов с коронавирусной инфекцией составила 124 млн руб. При возрастании числа баллов по шкале коморбидности с 1 до 8 средняя стоимость лечения пациентов без предшествующей вакцинации против гриппа возрастала в 2 раза, а при наличии вакцинации средняя стоимость лечения возрастала в 1,7 раза. *Заключение.* Таким образом, в настоящем исследовании показано, вакцинация против гриппа обладает экономической эффективностью в отношении COVID-19. Эффект достигается за счёт снижения вероятности заболеть коронавирусной инфекцией при наличии прививки от гриппа.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; эпидемия; противогриппозная вакцина; железнодорожный транспорт
Для цитирования:

Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А., Рогова И.В., Попова И.А., Гуревич К.Г. COVID-19: экономические аспекты вакцинопрофилактики гриппа. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):16-21. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-16-21>

COVID-19: economic aspects of influenza vaccine prevention

Zhidkova EA^{1,2}, Gutor EM², Tkachenko YuA², Rogova IV¹, Popova IA¹, Gurevich KG¹

¹ — FSBEI HE «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — Central Directorate of Healthcare — Branch of Joint Stock Company «Russian Railways», Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* A viral pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has led to the development of a new coronavirus disease-2019 (COVID-19). The COVID-19 pandemic has forced the mobilization of all available health system resources. There are separate publications on reducing the risk of developing coronavirus infection in people vaccinated against influenza. *Objective:* to study the cost-effectiveness of influenza vaccination in the conditions of the «first wave» of COVID-19. *Materials and methods.* The archival data of 2,452 people from among the sick employees of JSC «Russian Railways» were analyzed. The control group consisted of 2,911 employees who were not infected with COVID-19, comparable by gender, age and territory of residence. Scores on the Charlson comorbidity scale were calculated for all individuals. The pharmacoeconomical cost of the patient's treatment was predicted using the Markov model. *Results.* Having a flu shot reduced the likelihood of getting COVID-19 by 1.3 times. In the presence of a diagnosis of coronavirus infection, inpatient treatment for influenza vaccinated patients was required 2 times less often than for unvaccinated patients. Compared to the situation of the absence of vaccinated persons, in the «first wave», the estimated cost savings for the treatment of patients with coronavirus infection amounted to 124 million rubles. When the number of points on the comorbidity scale increased from 1 to 8, the average cost of treatment of patients without previous influenza vaccination increased by 2 times, and in the presence of vaccination, the average cost of treatment increased by 1.7 times. *Conclusion.* Thus, this study shows that influenza vaccination is cost-effective against COVID-19. The effect is achieved by reducing the likelihood of getting a coronavirus infection in the presence of a flu shot.

Keywords: coronavirus infection; epidemic; influenza vaccine; railway transport

For citation:

Zhidkova EA, Gutor EM, Tkachenko YuA, Rogova IV, Popova IA, Gurevich KG. COVID-19: economic aspects of influenza vaccine prevention. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):16-21. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-16-21>

Введение / Introduction

Вирусная пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к развитию новой коронавирусной болезни-2019 (COVID-19) [1]. Согласно опыту Китая, до 30 % пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, имеют острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). У пациентов с COVID-19 в 20 % случаев развивается тяжёлая пневмония, требующая госпитализации. Из-за ОРДС общий уровень смертности от инфекции COVID-19 оценивается примерно в 1—2 %. Средний уровень внутрибольничной смертности составляет около 30 % [2].

Пандемия COVID-19 вынудила мобилизовать все доступные ресурсы систем здравоохранения для оптимального ухода за пациентами [3]. Основные усилия в настоящее время направлены на противовирусную терапию. Однако это не исключает поиска методов профилактики коронавирусной инфекции [4].

В частности, стали появляться публикации, что прививка против гриппа обладает некоторой профилактической эффективностью и в отношении COVID-19. Механизм этого феномена не ясен. Однако есть сведения, что противогриппозная вакцинация снижает как риск заражения COVID-19, так и риск развития осложнений коронавирусной инфекции, в частности, ОРДС [5].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось исследование экономической эффективности противогриппозной вакцинации в условиях «первой» волны COVID-19.

Материалы и методы / Material and methods

На основании архивной документации медицинских учреждений ОАО «РЖД» проведён анализ заболеваемости работников холдинга (более 750 тыс. чел. на начало 2020 г.) в «первую волну» COVID-19, с 01.03.2020 по 31.08.2020 гг. Были проанализированы данные 2452 человек из числа заболевших, для ко-

торых в полном объёме имелась медицинская документация. Выписывали тип лечения: амбулаторный или стационарный, тяжесть стационарного течения заболевания — лёгкая, средняя или тяжёлая. Оценивалась стоимость лечения.

В группу сравнения случайным образом были включены 2911 работников, не заболевших COVID-19, сравнимых по полу, возрасту и территории проживания.

Обо всех включённых в исследовании были сведения о наличии или отсутствии профилактической прививки против гриппа в 2019 году.

Для всех лиц рассчитывались баллы по шкале коморбидности по шкале Чарлсон (Mary Charlson). Вычисления производили он-лайн <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.

Фармакоэкономическую стоимость лечения пациента прогнозировали с использованием марковской модели (рис. 1). При этом вероятности перехода считали неизменными. Проводили теоретическое варьирование доли вакцинированных лиц от гриппа (к). При этом стоимость вакцинации оценивалась в ценах 2019 года.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в таблицах Excel с расчётом χ^2 -статистики.

Результаты исследования / Results of the study

В 2019 г. было привито 67,7 % работников ОАО «РЖД», при этом доля привитых сотрудников первой группы составила 95 %. Следует отметить, что между группами не было выявлено различий в частоте использования вакцины (табл. 1). Наиболее популярной была вакцина «Совигрипп». Второй по популярности являлась вакцина «Гриппол». Из-за отсутствия достоверной разницы в частотах использования отдельных вакцин между исследуемыми группами, нам не удалось рассчитать экономический эффект конкретной вакцины. Поэтому в дальнейшем мы рассчитывали влияние противогриппозных вакцин в целом.

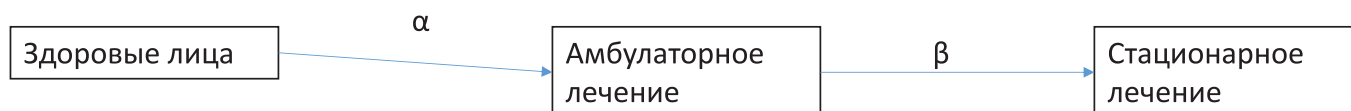


Рис. 1. Марковская модель для фармакоэкономических расчётов

Figure 1. Markov model for pharmacoeconomical calculations

Таблица 1

Частота использования вакцин в группах

Table 1

Frequency of vaccine use in groups

Вакцина	Заболевшие COVID-19	не заболевшие COVID-19	p
Совигрипп	66,9 %	66,5 %	0,98
Гриппол	15,4 %	12,7 %	
Ультрикс	10,0 %	12,9 %	
Флю+	2,9 %	3,1 %	
Другие	1,9 %	4,6 %	

Вероятности переходов для марковской модели, представленной на рис. 1, приведены в таблицах 2—3. Расчёты проводились на основании учёта доли заболевших лиц среди работников ОАО «РЖД». Наличие прививки от гриппа в 1,3 раза снижало вероятность заболеть COVID-19. При наличии диагноза коронавирусной инфекции стационарное лечение привитым от гриппа требовалось в 2 раза реже, чем непривитым.

Таблица 2

Вероятности заболеть COVID-19

Table 2

Chances of getting COVID-19

Группы	Заболевшие COVID-19	Не заболевшие COVID-19	p (привитые/непривитые)
Привитые от гриппа	19,77 %	35,95 %	0,0012
Непривитые от гриппа	25,96 %	18,33 %	

Таблица 3

Вероятности лечиться в стационаре при наличии COVID-19

Table 3

The probability of being treated in a hospital in the presence of COVID-19

Группы	Амбулаторное течение COVID-19	Стационарное лечение COVID-19	p (привитые/непривитые)
Привитые от гриппа	31,44 %	11,79 %	0,00031
Непривитые от гриппа	32,63 %	24,14 %	

Марковская модель предсказывает, что при увеличении степени охвата работников профилактическими прививками до 95 % число прогнозируемых случаев COVID-19 могло бы снизиться на 685 [548; 795] по сравнению с зарегистрированным в «первую» волну (рис. 2). Это могло бы принести дополнительную экономию на уровне 52 [41; 60] млн руб.

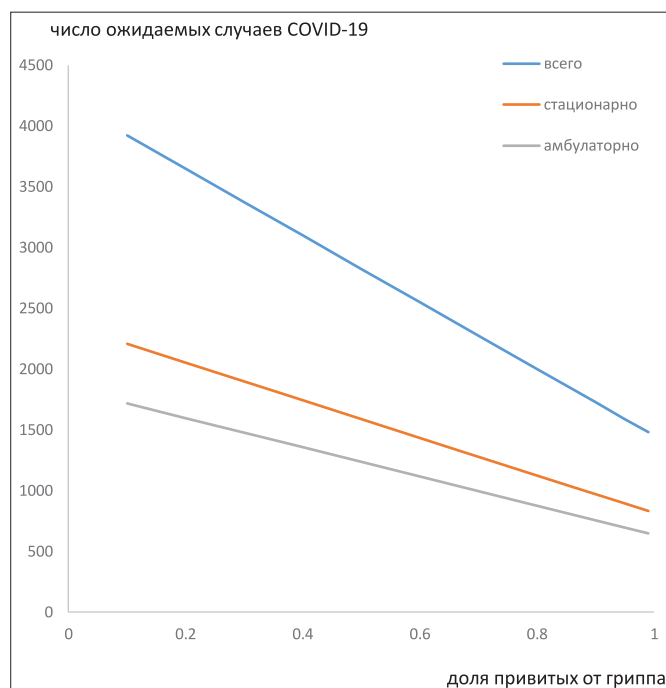


Рис. 2. Прогнозирование числа случаев COVID-19 в зависимости от доли лиц привитых от гриппа

Figure 2. Predicting the number of COVID-19 cases depending on the proportion of people vaccinated against influenza

С учётом стоимости вакцинации от гриппа, лишь при вакцинации от 50 % работников ОАО «РЖД» мог быть достигнут положительный экономический эффект в отношении лечения пациентов с COVID-19 (рис. 3). По сравнению с ситуацией отсутствия вакцинированных лиц, в «первую волну» расчётная экономия средств на лечение пациентов с коронавирусной инфекцией составила 124 [103; 145] млн руб.

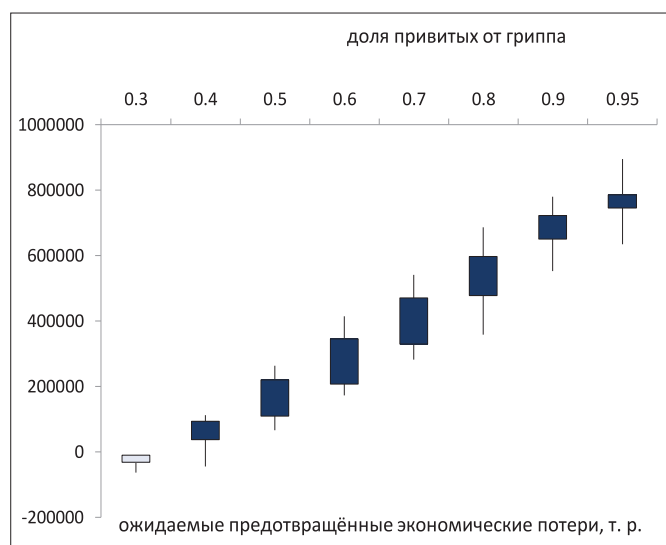


Рис. 3. Прогнозирование снижения стоимости лечения COVID-19 в зависимости от доли лиц привитых от гриппа

Figure 3. Predicting a reduction in the cost of COVID-19 treatment, depending on the proportion of people vaccinated against influenza

Было показано, что при возрастании числа баллов по шкале коморбидности с 1 до 8 средняя стоимость лечения пациентов без предшествующей вакцинации против гриппа возрастала в 2 раза (рис. 4). При наличии вакцинации средняя стоимость лечения возрастала в 1,7 раза. Видна хорошая согласованность клинических данных и результатов моделирования с коэффициентом корреляции превышающем 0,95.

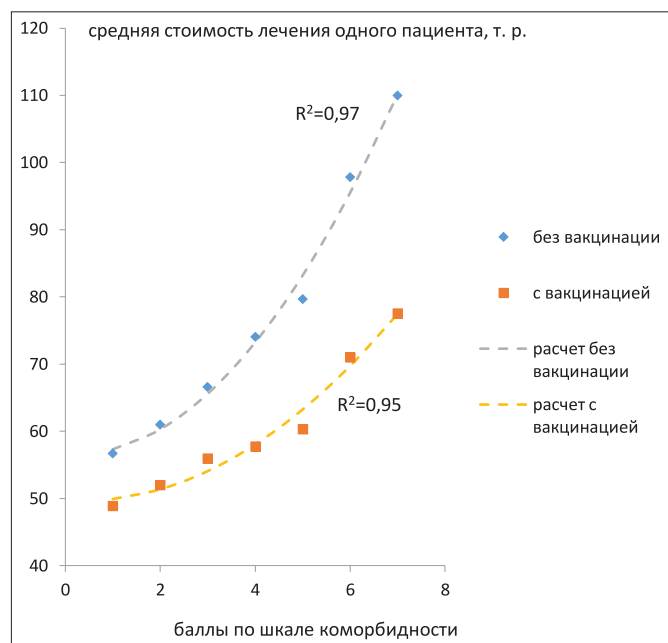


Рис. 4. Расчётная средняя стоимость лечения COVID-19 одного пациента в зависимости от наличия прививки от гриппа

Figure 4. Estimated average cost of COVID-19 treatment per patient, depending on the availability of the flu shot

Обсуждение результатов / Discussion of the results

Пандемия COVID-19 явилась серьёзным вызовом для мировых систем здравоохранения [6]. Исключением не стала и наша страна [7, 8]. ОАО «РЖД», являющийся одним из крупнейших работодателей РФ, традиционно проводит социально-ориентированную политику как в отношении собственных сотрудников, так и в отношении ветеранов железнодорожного движения. В ОАО «РЖД» имеется собственная сеть медицинских учреждений.

Одним из приоритетов медицинской службы ОАО «РЖД» является профилактическая деятельность [9]. Именно поэтому наблюдается высокий уровень охвата профилактическими прививками работников отрасли. Проводимая на регулярной основе вакцинация против гриппа позволяет ежегодно снижать заболеваемость от инфекций, передающихся воздушно-капельным путём.

Как следует из полученных нами данных, в условиях пандемии COVID-19 профилактическая прививка против гриппа снижала риск развития корона-

вирусной инфекции среди работников ОАО «РЖД». Более того, даже если сотрудник заболел, наличие противогриппозной вакцинации в 2019 г. снижало риск тяжёлого течения.

Отметим, что транспортная отрасль играет крайне важную социальную роль [10, 11]. Она обеспечивает наличие рабочих мест, экономическое развитие регионов страны, упрощает передвижение людей между населёнными пунктами [12—14].

Необходимо отметить, что в результате проводимых профилактических мероприятий, уровень заболеваемости COVID-19 в Москве и Московской области работников ОАО «РЖД» был ниже, чем среди населения в целом [15]. Это позволило функционировать рельсовому транспорту без перебоев в условиях пандемии.

Также необходимо помнить, что современные методы терапии COVID-19 являются затратными с экономической точки зрения. Причём стоимость лечения возрастает по мере увеличения степени тяжести заболевания. В условиях пандемии в наибольшей степени возрастают потребности стационарного звена [16]. Например, сообщается о повышении стоимости лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, имеющих коморбидную патологию [17].

Так, как из наших данных следует, что прививка против гриппа снижала вероятность развития коронавирусной инфекции и её осложнений, то с этим был связан положительный экономический эффект вакцинации. Даже при наличии коморбидной патологии, затраты на лечение пациентов с проведённой противогриппозной профилактикой были ниже, чем у пациентов, которые не прививались против гриппа.

Заключение / Conclusion

Таким образом, в настоящем исследовании показано, вакцинация против гриппа обладает экономической эффективностью в отношении COVID-19. Эффект достигается за счёт снижения вероятности заболеть коронавирусной инфекцией при наличии прививки от гриппа. Для лиц с COVID-19 противогриппозная вакцинация снижает вероятность госпитализации. При наличии коморбидной патологии вакцинация против гриппа снижала среднюю стоимость лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А. сотрудники ОАО «РЖД», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Zhidkova EA, Gutor EM, Tkachenko YuA employees of JSCo «RZD», the other authors declare no conflict of interest

Участие авторов. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А. — сбор материала; Рогова И.В., Попова И.А. —

анализ и синтез материала; Гуревич К.Г. — дизайн, идея работы.

Participation of authors. Zhidkova EA, Gutor EM,

Tkachenko YuA — collecting material; Rogova IV, Popova IA — analysis and synthesis of the material; Gurevich KG — design, work idea.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Жидкова Елена Анатольевна

ORCID ID: 0000-0002-6831-9486

SPIN-код: 5915-7535

к. м. н., преподаватель ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; руководитель, Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО «РЖД» (ЦДЗ), Москва, Россия

Гутор Екатерина Михайловна

ORCID ID: 0000-0001-5725-5918

начальник отдела медицинского обеспечения безопасности движения поездов и производственной медицины, Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО «РЖД» (ЦДЗ), Москва, Россия

Ткаченко Юлия Александровна

старший инспектор отдела медицинской безопасности движения поездов и производственной медицины, Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО «РЖД» (ЦДЗ), Москва, Россия

Рогова Ирина Вячеславовна

ORCID ID: 0000-0001-5868-8870

SPIN-код: 3403-1923

Начальник управления науки ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Попова Инга Александровна

SPIN-код: 7619-7822

к. м. н., докторант кафедры ЮНЕСКО «здоровый образ жизни — залог успешного развития» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Гуревич Константин Георгиевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kgurevich@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7603-6064

SPIN-код: 4344-3045

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Zhidkova Elena A.

ORCID ID: 0000-0002-6831-9486

SPIN code: 5915-7535

PhD in Medicine, teacher FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia; Head of the Central Directorate of Healthcare — Branch of JSCo «RZD», Moscow, Russia

Gutor Ekaterina M.

ORCID ID: 0000-0001-5725-5918

Head of the Medical Support Department train Safety and Industrial Medicine of the Central Directorate of Healthcare — Branch of JSCo «RZD», Moscow, Russia

Tkachenko Yuliya A.

Senior inspector of the medical Department of traffic safety of trains and occupational medicine of the Central Directorate of Healthcare — Branch of JSCo «RZD», Moscow, Russia

Rogova Irina V.

ORCID ID: 0000-0001-5868-8870

SPIN code: 3403-1923

Head of the Department of science FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

Popova Inga A.

SPIN code: 7619-7822

PhD in Medicine, doctoral student of the UNESCO Chair «Healthy lifestyle-the key to successful development» FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

Gurevich Konstantin G.

Corresponding author

e-mail: kgurevich@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-7603-6064

SPIN code: 4344-3045

D. Sci in Medicine, professor, Head of Department FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Schneider SM, Albert V, Barbier N et al. Adaptations de la prise en charge des patients en nutrition artificielle à domicile au cours de l'épidémie virale COVID-19 en France: avis du Comité de nutrition à domicile de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) Changes in care of home artificial nutrition patients during the COVID-19 epidemics in

France: position of the French-speaking Society for Clinical Nutrition and Metabolism (SFNCM)'s Home Artificial Nutrition Committee. *Nutr Clin Metab.* 2020;34(2):105-7. DOI: 10.1016/j.nupar.2020.03.002

4. Ronan Thibault, Moïse Coëffier, Francisca Joly et al. How the Covid-19 epidemic is challenging our practice in clinical nutrition-feedback from the field. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Sep 16;1-10. DOI: 10.1038/s41430-020-00757-6.

5. Al Rifai M, Khalid U, Misra A et al. Racial and geographic disparities in influenza vaccination in the U.S. among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease: Renewed importance in the setting of COVID-19. *Am J Prev Cardiol.* 2021 Mar;5:100150. DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100150

6. Ali SA, Baloch M, Ahmed N et al. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *J Infect Public Health*. 2020;13(4):644-646. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.02.033
7. Перхов В.И., Гриднев О.В. Уроки пандемии COVID-19 для политики в сфере общественного здравоохранения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(2):206-222. [Perkhov VI, Gridnev OV. COVID-19 pandemic lessons for policy in the field of public health. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020;(2):206-222. (In Russ).] DOI: 10.24411/2312-2935-2020-10043
8. Бударин С.С. Устойчивость функционирования мировых систем здравоохранения в период пандемии КОВИД-19. *Экономика и управление: проблемы, решения*. 2020;3(8):105-114. [Budarin SS. Sustainability of global health systems during the COVID-19 pandemic. *Economics and management: problems, solutions*. 2020;3(8):105-114. (In Russ).] DOI: 10.34684/ek.up.p.r.2020.08.03.013
9. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р., Гуревич К.Г. Некоторые аспекты оказания медицинской помощи работникам локомотивных бригад в системе РЖД. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018;17(2):433-439. [Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, Gurevich KG. Some aspects of delivery of health care to workers of locomotive crews in the system of the russian railway. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2018;17(2):433-439. (In Russ).]
10. Бочарова О.В. Роль социального института транспорта в социальном пространстве города. *Вестник Саратовского государственного технического университета*. 2010;2(1):290-294. [Bocharova OV. Social transport institute role within a city social space. *Vestnik Saratov state technical university*. 2010;2(1):290-294. (In Russ).]
11. Мачерет Д.А. Развитие транспорта в контексте социально-экономических проблем. *Транспорт Российской Федерации*. 2017;71(4):16-18. [Macheret DA. Razvitie transporta v kontekste sotsial'no-ekonomicheskikh problem. *Transport Rossiiskoi Federatsii*. 2017;71(4):16-18. (In Russ).]
12. Рошин Л.В., Гольская Ю.Н. Социальная роль транспорта в экономике региона. *Экономика региона*. 2011;(1):244-248. [Roshchin LV, Gol'skaya YuN. Sotsial'naya rol' transporta v ekonomike regiona. *Ekonomika regiona*. 2011;(1):244-248. (In Russ).]
13. Пономарев А.А., Иеропольский Б.К. Подвижной состав и сооружение городского электротранспорта. — М.: Транспорт; 1981. С.274. [Ponomarev AA, Ieropol'skii BK. Podvizhnoi sostav i sooruzheniya gorodskogo elektrottransporta. Moscow: Transport; 1981. (In Russ).]
14. Шавруков Ю.М. Развитие городского рельсового транспорта. *Наука и образование. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн*. 2014;(8):25-47. [Shavrukov YuM. Razvitie gorodskogo rel'sovogo transporta. *Nauka i obrazovanie. MGTU im. N.E. Bauman. Elektron. zhurn*. 2014;(8):25-47. (In Russ).]
15. Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А., Жидкова Е.А., Гуревич К.Г. Опыт медицинского обеспечения работников железнодорожного транспорта в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(2):125-129. [Gutor EM, Tkachenko YuA, Zhidkova EA, Gurevich KG. Experience of medical support for railway transport workers in the context of a new coronavirus infection. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(2):125-129. (In Russ).] DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-2-125-129
16. Huajie Jin, Haiyin Wang, Xiao Li et al. Economic burden of COVID-19, China, January-March, 2020: a cost-of-illness study. *Bull World Health Organ*. 2021 Feb 1;99(2):112-124. DOI: 10.2471/BLT.20.267112
17. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулкарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (Спецвыпуск 1): S1—10. [Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYu, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S1—10. (In Russ).] DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.

Поступила: 22.03.2021

Принята к публикации: 17.04.2021

Индивидуализированная профилактика гемофилии А как путь повышения эффективности терапии и оптимизации потребления препаратов на примере октокога альфа и руриоктокога альфа пэгола. Систематический обзор литературы

Толкушин А. Г.¹, Холонья-Волоскова М. Э.¹, Погудина Н. Л.²

¹ — Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² — Независимая исследовательская компания «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР», Москва, Россия

Аннотация. Цель: обобщение информации об эффективности и потреблении препаратов октокога альфа и руриоктокога альфа пэгол при стандартной профилактической терапии и профилактической терапии с использованием индивидуализированного подхода у пациентов с гемофилией А на основании опубликованных международных данных. *Материалы и методы:* был проведён систематический поиск и обзор литературы. Из выявленных в ходе систематического поиска 25 источников было отобрано 7 релевантных источников, описывающих результаты сравнения терапии препаратами октокога альфа и руриоктокога альфа пэгол у взрослых и детей с тяжёлой и среднетяжёлой формами гемофилии А с использованием персонифицированной оценки фармакокинетической кривой на основе программного обеспечения myPKFiT и стандартным режимом дозирования. Проводили объединение и анализ данных об отдельных пациентах во вторично выделяемых подгруппах, в том числе по возрасту, наличию кровотечений, риску кровотечений, связанному с повседневной физической активностью пациентов. *Результаты.* В наблюдательных исследованиях пересмотр режима дозирования октокога альфа на основании персонифицированной оценки фармакокинетической кривой с использованием myPKFiT привёл к сокращению объёма потребления лекарственных препаратов и/или к повышению эффективности профилактики кровотечений у пациентов с тяжёлой гемофилией А — сокращению среднегодовой частоты кровотечений. В продлённом контролируемом клиническом исследовании применения myPKFiT при терапии руриоктокогом альфа пэгол по сравнению с отсутствием персонификации выявлена тенденция к снижению частоты кровотечений и увеличению среднегодового потребления лекарственного препарата. В исследованиях по оценке одномоментного среза применение myPKFiT приводило к пересмотру режима применения менее чем у четверти пациентов. *Заключение.* Использование дозирования лекарственных препаратов октокога альфа и руриоктокога альфа пэгол на основе персонифицированной оценки фармакокинетической кривой с применением фармакокинетической популяционной модели приводит к обоснованному корректированию дозы и улучшению исходов.

Ключевые слова: гемофилия А; октокога альфа; руриоктокога альфа пэгол; кровотечения; потребление лекарственных препаратов

Для цитирования:

Толкушин А.Г., Холонья-Волоскова М.Э., Погудина Н.Л. Индивидуализированная профилактика гемофилии А как путь повышения эффективности терапии и оптимизации потребления препаратов на примере октокога альфа и руриоктокога альфа пэгола. Систематический обзор литературы. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):22-29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-22-29>

Individualized prophylactic treatment of patients with hemophilia A to improve effectiveness and optimize product consumption on the example of octocog alpha and ruriocog alpha pegol. A systematic literature review

Tolkushin AG¹, Holownia-Voloskova ME¹, Pogudina NL²

¹ — State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia

² — REASONABLE CHOICE, an independent research company, Moscow, Russia

Abstract. *Objective:* to review the data on the efficacy and consumption of octocog alfa and ruriocog alfa pegol in standard prophylaxis and individualized prophylaxis in hemophilia A patients based on published international data. *Material and methods:* a systematic literature search and review were performed. Among 25 sources identified within the systematic search 7 relevant sources describing the comparison of treatment with octocog alfa and ruriocog alfa pegol in adult and pediatric patients with severe and moderate hemophilia A based on personalized assessment of the pharmacokinetic curve using the interactive tool

myPKFit versus the standard (non-personalized) dosage regimen were selected. Data on individual patients, as well as data from secondary subgroups defined by age, bleeding rate, risk of bleeding associated with the daily physical activity were combined and analyzed. *Results.* In observational studies, adjustments of the dose and administration of octocog alfa in patients with severe hemophilia based on personalized assessment of the pharmacokinetic curve using myPKFit resulted in the reduced consumption and/or increased efficacy of prophylaxis — a reduced annual bleeding rate. In an extended controlled study of rurioctocog alpha pegol a trend toward reduced bleeding rate and increased mean annual consumption of the drug was reported in patients who received myPKFit guided prophylaxis compared to a non-personalized treatment regimen. In the single-cut studies, myPKFiT use resulted in the regimen revisions in less than a quarter of patients. *Summary.* Personalized dosing for octocog alpha and rurioctocog alpha pegol based on pharmacokinetic curve built using pharmacokinetic population model enables reasonable dose adjustments and improves outcomes.

Keywords: hemophilia A; octocog alpha; rurioctocog alpha pegol; hemorrhage; consumption of medicines

For citation:

Tolkushin AG, Holownia-Voloskova ME, Pogudina NL. Individualized prophylactic treatment of patients with hemophilia A to improve effectiveness and optimize product consumption on the example of octocog alpha and rurioctocog alpha pegol. A systematic literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):22-29. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-22-29>

Введение / Introduction

Гемофилия А — наследственный генетически обусловленный дефицит фактора свёртывания крови VIII — приводит к нарушению свёртывания крови и кровоточивости, которую можно предотвратить посредством заместительной терапии препаратами фактора VIII (FVIII). Тяжёлая форма гемофилии является показанием для проведения постоянной заместительной терапии, также называемой профилактической терапией. [1].

За последнее десятилетие в нашей стране достигнуты существенные улучшения в терапии гемофилии. Благодаря централизованному лекарственному обеспечению пациенты с гемофилией имеют возможность использовать современные высокоэффективные лекарственные препараты [2]. Уровень диагностики и обеспечения FVIII пациентов с гемофилией в России не уступает уровню развитых европейских стран [3]. Снизилась частота кровотечений, возросло качество жизни, трудоспособность, социальная адаптация, увеличился средний возраст пациентов с гемофилией [4]. С 2007 до 2017 гг. средний возраст пациентов увеличился с 29,1 до 37,5 года, количество пациентов с гемофилией, у которых было меньше одного спонтанного кровотечения, увеличилось с 19,2 до 36,3 %; количество работающих пациентов — с 23,3 до 46,3 % [5].

Важным аспектом совершенствования лекарственной помощи людям, живущим с гемофилией, является регистрация новых, ещё более эффективных, удобных в использовании и безопасных лекарственных препаратов. Их рациональное применение и дозирование приводит к повышению приверженности пациентов и улучшению исходов терапии [10].

Одним из широко используемых и эффективных вариантов лечения гемофилии А во взрослой и детской популяциях пациентов является октоког альфа [6]. Октоког альфа является лидером по объёму по-

требления среди рекомбинантных факторов. На него приходилось 7,5 % затрат бюджета программы ВЗН в 2019 году [7].

В результате модификации и пегилирования молекулы октокога альфа появился препарат руриоктоког альфа пэгол с увеличенным примерно в 1,5 раза временем полувыведения.

Другим направлением развития лекарственной помощи пациентам с гемофилией является персонификация. Подбор дозы и режима применения лекарственных препаратов FVIII зависит от массы тела, но последние исследования и наблюдения показали, что этого уровня персонификации терапии недостаточно. Фармакокинетика FVIII крайне вариабельна в популяции и детерминирована генетически [8]. Индивидуальные генетически обусловленные особенности могут быть оценены с применением методов современной фармакогенетики, секвенирования генома и т. п. [9]. Использование фиксированных доз FVIII при этом может иметь отклонение как в сторону недостаточного остаточного уровня FVIII и, следовательно, повышенного риска спонтанных кровотечений, в том числе внутрисуставных, так и в сторону нерационально завышенного потребления дорогостоящих медикаментов. С целью совершенствования и контроля исходов профилактической терапии и оптимизации экономических затрат может быть использована индивидуализация терапии на основе персонифицированной оценки фармакокинетической кривой [10, 11].

Классическая персонифицированная оценка фармакокинетической кривой сложна для рутинного использования сбора как минимум 10 проб в течение 2—3 дней после одной инъекции препарата, а также потенциально опасного периода «отмывки» от 2 до 7 дней [12, 13]. С целью оценки индивидуальной фармакокинетики FVIII в условиях рутинной клинической практики апробированы параметрические прогностические модели. Для оценки инди-

видуальной фармакокинетики лекарственных препаратов октоког альфа и руриоктоког альфа пэгол была разработана ковариантная модель, которая с высокой точностью предсказывает фармакокинетические параметры на основании всего двух фармакокинетических проб, а также исходных персональных характеристик пациента [14]. Эта модель легла в основу разработки интерактивного инструмента оценки индивидуальных особенностей фармакокинетики этих препаратов — myPKFit. Применение этого инструмента не требует обязательного пересмотра дозирования, предоставляя дополнительную клиническую информацию для практикующих специалистов. На территории России программное обеспечение myPKFit на основе веб-приложения зарегистрировано в качестве изделия медицинского применения (Регистрационное удостоверение от 12 марта 2020 года № РЗН 2017/6449) и доступно для использования без взимания платы.

Продолжает оставаться открытым вопрос о влиянии внедрения персонализированной оценки фармакокинетической кривой на уровень потребления лекарственных препаратов и, следовательно, экономические затраты.

Целью настоящей работы являлось обобщение информации из литературных источников об эффективности профилактической терапии при использовании myPKFit и оценка влияния внедрения myPKFit на объём потребления препаратов октоког альфа и руриоктоког альфа пэгол для профилактической терапии гемофилии А.

Материалы и методы / Material and methods

Для оценки эффективности и изменения объёма потребления в результате индивидуализации подбора дозы и режима применения октоког альфа и руриоктоког альфа пэгол проведён систематический поиск в электронной базе данных PubMed и научной электронной библиотеке eLibrary, который был дополнен поиском в открытом Интернете (Google Scholar, Яндекс). Комбинации ключевых поисковых фраз включали: myPKFit, Advate, octocog, Adynovate, ruriocog, pharmacokinetic tailoring.

С целью постановки задачи исследования и отбора релевантных публикаций использовали подход PICO — population, intervention, comparator, outcome (популяция пациентов, вмешательство, альтернатива сравнения, клинический исход) [15]. Выявленные источники информации оценивали по следующим критериям отбора:

Популяция пациентов: пациенты с гемофилией А, преимущественно с тяжёлой формой заболевания, взрослые и дети, получающие предшествующую терапию.

Вмешательство: индивидуализированный выбор режима дозирования октоког альфа или руриок-

токог альфа пэгол на основании фармакокинетического тестирования с применением программного обеспечения myPKFit.

Сравниваемая альтернатива: стандартный режим дозирования без персонализированной оценки фармакокинетической кривой.

Критерии клинической эффективности: средние курсовые дозы лекарственных препаратов, среднегодовая частота кровотечений.

Для оценки объёмов потребления были отобраны исследования, в которых были представлены индивидуальные сведения о дозах до и после фармакокинетической коррекции.

В условиях отсутствия концентрированных данных о влиянии персонализированной оценки фармакокинетической кривой на изменение дозирования лекарственных препаратов анализировали имеющуюся практику персонализированной оценки фармакокинетической кривой, представленную в литературе.

С целью гармонизации и дальнейшего анализа данных о режимах применения рассчитывали среднесуточную кратность (частоту) — количество доз в сутки в среднем. В частности, для режима «три раза в неделю» среднесуточная частота составляла 0,43, для режима «каждые 48 часов» — 0,50. Для всех пациентов определяли годовое потребление лекарственного препарата в количестве международных единиц (МЕ).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В результате систематического поиска и отбора исследований выделено 7 релевантных источников (табл. 1). Из них 6 исследований по октокогу альфа и одно исследование по руриоктокогу альфа пэгол (Chowdary P [22]). Данное исследование — единственное из отобранных, в котором использован дизайн интервенционного проспективного контролируемого исследования, являющегося продолжением рандомизированных клинических исследований руриоктоког альфа пэгол третьей фазы, остальные шесть имели дизайн обсервационного наблюдения и описания серий случаев с небольшим количеством пациентов. Из них выявлено всего 5 источников, в которых представлены индивидуальные деперсонализированные данные о конкретных пациентах с гемофилией А, получающих октоког альфа и прошедших фармакокинетический скрининг с применением инструмента myPKFit.

В качестве основного показателя эффективности в рассмотренных клинических исследованиях была использована частота кровотечений. В некоторых исследованиях дополнительно представлены данные по частоте кровотечений в суставы. В двух исследованиях, представляющих по дизайну одномоментный срез (Manson H [16] и Álvarez-Román MT [17]), данные об эффективности не были представлены, сведения о частоте кровотечений представлены для

пациентов до фармакокинетического скрининга. Эти исследования были пригодны для оценки влияния фармакокинетического мониторинга с использованием инструмента *myPKFiT* на режим применения и объём потребления лекарственного препарата.

В большинстве исследований была рассмотрена смешанная по возрасту популяция пациентов. В одно исследовании (*Pasca S* [18]) были включены только дети до 9 лет. В исследованиях *Álvarez-Román MT* [17] и *Pasca S* [21] медиана возраста пациентов соответствовала подростковой популяции пациентов.

Четыре исследования обсервационного дизайна имели исторический контроль. В них представлены результаты (частота клинических исходов, режим дозирования) в течение одного года до персонифицированной оценки фармакокинетической кривой и одного года после.

В исследовании *Manson H* [16] из 12 пациентов, прошедших фармакокинетический скрининг, у трёх пациентов при пересмотре дозы и частоты приёма на фоне стабильных показателей кровотечений и показателя по шкале оценки состояния суставов при гемофилии (HJHS) была снижена доза, в то время как остальные 9 пациентов не нуждались в изменении назначенной им профилактики с использованием октокога альфа.

Álvarez-Román MT соавт. [17] тоже провели фармакокинетический скрининг, в результате которого из 27 включённых пациентов всего у 7 пациентов был изменён режим дозирования (из них 2 случая снижения дозы, 2 случая учащения режима и 2 случая увеличения одной из трёх недельных доз — пятикратной дозы), в двух случаях потребовалась беседа с пациентом или его родителями по планированию физических активностей, и в 1 случае, у единственного пациента из выборки, у которого не была начата профилактика (только терапия по требованию) при наличии множественных кровотечений, профилактика была инициирована.

Обобщая результаты этих двух исследований, можно заключить, что в результате уточнения индивидуальных фармакокинетических особенностей пересмотр режима применения требуется менее чем у 25 % пациентов; в зависимости от исходного уровня дозирования может потребоваться как повышение, так и снижение объёма потребления лекарственного препарата.

Результаты трёх обсервационных исследований, в которых были представлены обобщённые сведения об эффективности и потреблении лекарственного препарата, в целом согласуются между собой (табл. 2). В результате персонифицированной оценки фармакокинетической кривой наблюдается общая тенденция как к снижению частоты кровотечений, так и к снижению объёма потребления октокога альфа. Причём, если в исследовании *Mingot-Castellano ME* [19] выявлено повышение клинической эффектив-

ности ($-2,2 \pm 1,3$, $P=0,018$ для частоты кровотечений и $1,9 \pm 1,2$, $P=0,012$ для частоты кровотечений в суставах) при незначительном снижении объёма потребления, то в исследовании *Megías-Vericat JE* [20] более выражена тенденция к снижению потребления ($P=0,48$), чем к улучшению клинических исходов ($P=0,79$ и $0,82$ для кровотечений и кровотечений в суставах соответственно).

Исследования *Pasca S* как в 2019 г. [21], так и в 2017 г. [18], были сфокусированы на индивидуальных характеристиках и последующей экономической оценке. В результате персонифицированной оценки фармакокинетической кривой в этих исследованиях объём потребления лекарственного препарата в год был снижен у 81,8 % пациентов. Последующая экономическая оценка, проведённая для каждого из двенадцати пациентов с тяжёлой формой гемофилии А, включённых в этот анализ, в котором сравнили стандартную и ФК-адаптированную профилактику, показала, что оптимизированное лечение может привести к среднегодовой экономии в размере 20 525 евро ($-15,8\%$). Аналогичная оценка, проведённая в 2017 году для пациентов с гемофилией А в возрасте младше 9 лет, показала экономию в размере 54 797,40 евро ($-10,67\%$). В результате фармакокинетической оценки недельная частота инфузий была снижена у одного пациента, в то время как у трёх детей она была несколько увеличена. Плановое наблюдение выявило полную приверженность к лечению, уменьшение кровотечений при использовании индивидуализированного режима и общее улучшение качества жизни.

В статье *Зозуля Н.И.* [10] детально описаны современные тенденции в сфере фармакокинетической персонификации терапии у пациентов с гемофилией, а также приведён один клинический случай, представленный в рамках конференции Испанского общества по тромбозу и гемостазу в 2015 году. У этого пациента в результате персонифицированной оценки фармакокинетической кривой был пересмотрен режим применения с целью сокращения риска кровотечений с увеличением интервала между введениями препарата, но увеличением общей дозы препарата (с 22 200 до 28 270 МЕ в месяц) и уровня комплаентности. Представленных в источнике данных о клиническом случае было недостаточно для включения в обобщённый анализ.

Единственное отобранное для обзора клиническое исследование по руриоктокогу альфа пэгол имело контролируемый проспективный дизайн. Среднегодовая частота кровотечений составила 1,20 (0,92—1,56) для 186 пациентов, получавших профилактику в фиксированной дозе 2 раза в неделю, и 0,96 (0,54—1,71) для 25 пациентов, получавших фармакокинетически адаптированную профилактику. Средняя курсовая доза составила 4564,0 (988,6) и 5644,4 (2228,9) МЕ/кг в год для фиксированного и фармакокинетически адаптированного режима дозирования.

В двух обсервационных исследованиях (Pasca S [21] и Megías-Vericat JE [20]) были представлены данные по конкретным пациентам, которые подвергали обобщённому анализу. После исключения пациентов, которые до фармакокинетической персонификации получали терапию по требованию (6 человек), а также пациентов, которым терапия не была пересмотрена в результате оценки индивидуальной фармакокинетики (11 человек), общее количество пациентов, включённых в анализ, составило 18 человек. Средний возраст составил 21 (± 15) год. Средняя недельная доза октокога альфа сократилась с $83,8 \pm 28,2$ МЕ/кг/сут до $72,8 \pm 18,8$ МЕ/кг/сут ($p=0,0215$). Средняя частота кровотечений сократилась с $1,4 \pm 1,7$ до $0,9 \pm 1,3$ ($p=0,0952$). Таким образом, в результате фармакокинетической персонификации существенно снижались средние объёмы потребления, а также имела тенденция к улучшению клинического исхода — среднегодовой частоты кровотечений (рис. 2).

Причём, наблюдали преимущественно снижение дозы, однако встречались и случаи повышения дозы (рис. 3).

Закключение / Conclusion

В зависимости от дизайна исследований, используемого стандартного режима дозирования, применение ФК-адаптированного подхода приводило либо к сокращению потребления октокога альфа при равной высокой эффективности, либо к повышению эффективности профилактики (предотвращению кровотечений) при сопоставимом уровне потребления лекарственного препарата в год. При этом

коррекция режима применения октокога альфа требуется лишь части пациентам с неудовлетворительным контролем уровня FVIII, что может привести к появлению или учащению кровотечений, а также пациентам, которые ведут активный образ жизни, включающий изменение обстоятельств и уровня активности. Указанные заключения в ещё большей степени соответствуют характеристикам руриоктокога альфа пэгол, позволяющего ещё больше увеличить интервалы между инъекциями.

Принимая во внимание разнородность данных, наличие как повышения, так и снижения дозы октокога альфа в популяции в результате персонифицированной фармакокинетической оценки, для уточнения её влияния на реальное потребление лекарственных препаратов в российских условиях актуальным представляется сбор и анализ сведений о применении инструмента myPKFiT на территории Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена по материалам систематического обзора литературы, проведенного при поддержке компанией Такеда.

Financing. The article is based on the materials of a systematic review of the literature conducted with the support of the Takeda company.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Толкушин Александр Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку

e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
SPIN-код: 7706-3809

к. ф. н., ведущий специалист отдела оценки медицинских технологий ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

Холовня-Волоскова Мальвина Эва Альбертовна

e-mail: malwina.holownia@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2437-298X
SPIN-код: 6435-2624

заведующая отделом оценки медицинских технологий ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

Погудина Наталья Леонидовна

e-mail: oonik77@bk.ru
ORCID ID: 0000-0003-4083-8417
генеральный директор ООО «НИК «Разумный выбор», Москва, Россия

Tolkushin Alexander G.
Corresponding author

e-mail: tolkushin@inbox.ru
ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
SPIN code: 7706-3809

Cand. Sci. Pharm., leading specialist of the Medical Technology Assessment Department, SBI «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department» Moscow, Russia

Holownia-Voloskova Malwina Eva A.

e-mail: malwina.holownia@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2437-298X
SPIN code: 6435-26241

Head of the Medical Technology Assessment Department SBI «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department» Moscow, Russia

Pogoudina Natalia L.

e-mail: oonik77@bk.ru
ORCID ID: 0000-0003-4083-8417
CEO Reasonable choice, an independent research company, Moscow, Russia

Характеристика отобранных для анализа клинических исследований

Таблица 1

Table 1

Characteristics of the selected clinical researches

Исследование / Research	Дизайн / Design	Страна / Country	Длительность / Duration	Число пациентов / Number of patients	Тяжесть гемофилии / Severity	Возраст / Age*	Критерии эффективности / Criteria of effectiveness
Manson H 2016 [16]	Описание серии случаев	Великобритания	Одномоментный срез	12	Тяжёлая	42,5 (20—77)	Частота спонтанных кровотечений, кровотечений в суставы ⁵
Álvarez-Román MT 2017 [17]	Описание серии случаев	Испания	Одномоментный срез	27	Тяжёлая ⁴	16,1 (12—22)	Частота спонтанных кровотечений, кровотечений в суставы ⁵
Pasca S 2017 [18] ³	Обсервационное	Испания	Равные периоды с пересчётом на 1 год	6	Тяжёлая	(2—9) медиана не доступна	Кол-во кровотечений, госпитализаций
Mingot-Castellano ME 2018 [19]**	Обсервационное	Испания	2 года	36	Тяжёлая	22 (7—53)	Частота спонтанных кровотечений, кровотечений в суставы
Megías-Vericat JE 2019 [20]	Обсервационное	Испания	2 года	21	Тяжёлая и средняя	33 (26,5—42,5)	Частота кровотечений, состояние суставов, приверженность к терапии, потребление лекарственного препарата
Pasca S 2019 [21]	Обсервационное	Италия	2 года	14	Тяжёлая и средняя	17,6 (2—57)	Кол-во кровотечений
Chowdary P 2020 [22]**	Открытое многоцентровое	23 страны	2 года	216	Тяжёлая ⁴	20 (1—61)	Частота подтверждённого развития ингибиторных антител, частота спонтанных кровотечений, качество жизни

Примечания: * — Медиана (минимум-максимум); ** — не представлены данные по отдельным пациентам; ³ — не представлены обобщённые данные; ⁴ — часть пациентов получали терапию по требованию до включения в исследование; ⁵ — не представлены данные по эффективности, представлены данные о клинических исходах, наблюдаемые до проведения фармакокинетического скрининга.
Notes: * — Median (minimum-maximum); ** — data on individual patients are not presented; ³ — generalized data are not presented; ⁴ — some patients received on-demand therapy before inclusion in the study; ⁵ — efficacy data are not presented, data on clinical outcomes observed before pharmacokinetic screening are presented.

Обобщённые результаты обсервационных исследований по критериям «частота кровотечений в год», «частота кровотечений в суставы в год» и среднегодовая доза

Таблица 2

Table 2

Consolidated results of observational studies on the criteria «bleeding rate per year», «joint bleeding rate per year» and the average annual dose

Исследование / Research	До персонификации (сравнение) / Before personification (comparison)			После персонификации (вмешательство) / After personification (intervention)		
	Частота кровотечений / Annual Bleeding	Частота кровотечений в суставах / Annual Joint Bleeding	Среднегодовая доза / Annual dose	Частота кровотечений / Annual bleeding	Частота кровотечений в суставах / Annual Joint Bleeding	Среднегодовая доза / Annual Dose
Mingot-Castellano ME [19]	2,2±3,1	1,3±1,7	199 466±103 670 МЕ/год	1,5±1,9	0,7±1,1	198 784±110 387 МЕ/год
Pasca S [21]	1,9*	Не оценивали	4 800 МЕ/кг/год	1,0*	Не оценивали	4 039 МЕ/кг/год
Megías-Vericat JE [20]	1,0±1,2	0,8±1,2	203 332±95315 МЕ/год	0,9±1,3	0,8±1,2	192 778±10366 МЕ/год

Примечание: * — представлено значение только среди пациентов, получающих исходно профилактическую терапию, но не терапию по требованию.
Note: * — the value is presented only among patients receiving initial preventive therapy, but not on-demand therapy



Рис. 1. Поток-диаграмма поиска и отбора публикаций для включения в анализ
Figure 1. Flow chart of the search and selection of publications for inclusion in the analysis

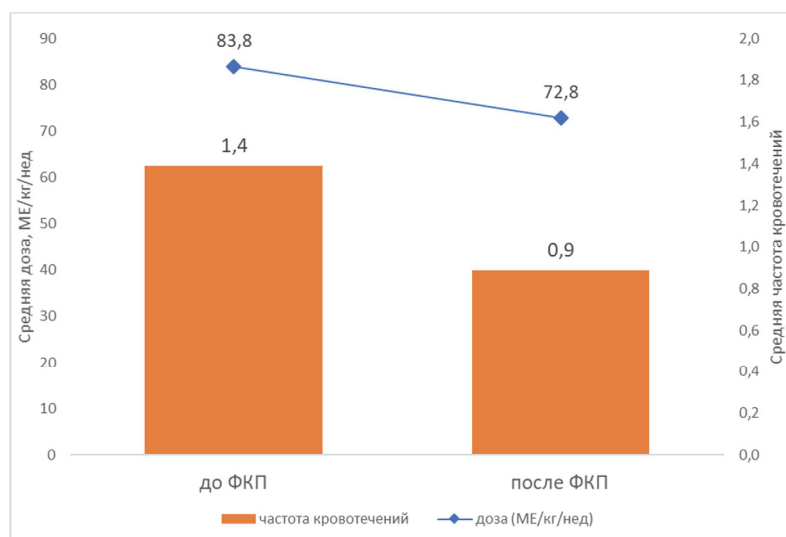


Рис. 2. Результаты обобщённого анализа
Figure 2. Results of consolidated analysis

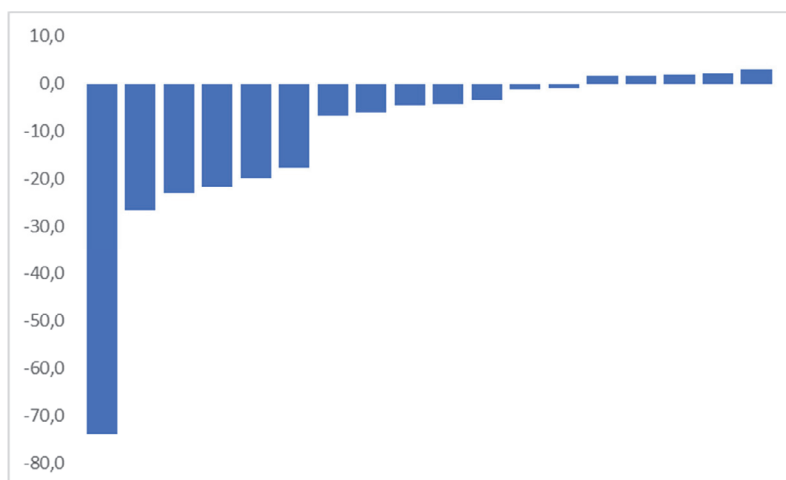


Рис. 3. Индивидуальные изменения дозы (МЕ/кг/нед) у включённых в анализ пациентов
Figure 3. Individual dose changes (IU/kg/week) in the patients included in the analysis

Литература / References

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018). [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu gemofilii. Kollektiv avtorov pod rukovodstvom akademika V.G. Savchenko. Rekomendacii utverzhdeny na IV Kongresse gematologov Rossii (aprel' 2018). (In Russ).] Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf Ссылка активна на 22.06.2021.
2. Толкушин А.Г., Фёдоров А.А., Жулёв Ю.А., Погудина Н.Л., Ермолаева Т.Н. Направления развития программы лекарственного обеспечения высокотратных нозологий. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019;63(5):237-244. [Tolkushin AG, Fedorov AA, Zhulev UA, Pogudina NL, Ermolaeva TN. Directions of development of the program of drug provision for expensive diseases. *Zdravookhraneniye Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019;63(5):237-244. (In Russ).] doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-5-237-244
3. Report on the Annual Global Survey 2019 is published by the World Federation of Hemophilia. [cited 2021 Jun 22] Available from: <https://clearing.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2019/>
4. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулев Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007-2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018;(9-10):15-34. [Vorobyev PA, Krasnova LS, Vorobyev AP, Zyкова AB, Zhulyov YuA, Zozulya NI. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007—2017: results of standardization use in therapy. *Health care Standardization Problems*. 2018;(9-10):15-34. (In Russ).] doi: 10.26347/1607-2502201809-10026-034
5. Гемофилия. Качество жизни. 2007-2017. [интернет]. [Hemophilia. Quality of life. 2007-2017. (In Russ).] Доступ по: <https://hemophilia.ru/library/inf-present/800-gemofiliya-kachestvo-zhizni-2007-2017.html> Ссылка активна на 22.06.2021.
6. Keating GM, Dhillon S. Octocog alfa (Advate®): a guide to its use in hemophilia A. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):269-73. doi: 10.1007/BF03261885.
7. DSM Group: Доля российских компаний в структуре закупок в рамках программы ЛЛО сократилась. [DSM Group: Dolya rossijskikh kompanij v strukture zakupok v ramkah programmy LLO sokratilas'. (In Russ).] Доступно по: <https://pharmvestnik.ru/content/news/DSM-Group-Dolya-rossijskikh-kompanii-v-strukture-zakupok-v-ramkah-programmy-LLO-sokratilas.html> Ссылка активна на 22.06.2021.
8. García-Martínez I, Borrás N, Martorell M, Parra R, Altisent C, Ramírez L, Álvarez-Román MT, Nuñez R, Megías-Vericat JE, Corrales I, Alonso S, Vidal F. Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. *Thromb Haemost*. 2020 Oct;120(10):1395-1406. doi: 10.1055/s-0040-1714214.
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатиев И.В., Кукес В.Г. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с. [Kukes VG. Klinicheskaya farmakogenetika. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).] ISBN 978-5-9704-0458-4. электронный // URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404584.html> Ссылка активна на 22.06.2021.
10. Зозуля Н.И., Румянцев А.Г. Индивидуализированный подход к профилактической терапии пациентов с тяжелой гемофилией а. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГГО)*. 2018;5(3):89-94. [Zozulya NI, Rumyantsev AG. Individualized approach to prophylactic treatment in patients with severe hemophilia A. *Rossiiskij žurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2018;5(3):89-94. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-89-94.
11. Ar MC, Vaide I, Berntorp E, Björkman S. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *Eur J Haematol Suppl*. 2014 Aug;76:16-20. doi: 10.1111/ejh.12370.
12. McEneny-King A, Iorio A, Foster G, Edginton AN. The use of pharmacokinetics in dose individualization of factor VIII in the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11):1313-1321. DOI: 10.1080/17425255.2016.1214711.
13. Yu JK, Iorio A, Edginton AN; WAPPS co-investigators. Using pharmacokinetics for tailoring prophylaxis in people with hemophilia switching between clotting factor products: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 May 20;3(3):528-541. doi: 10.1002/rth2.12204. Erratum in: *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Sep 16;3(4):771. PMID: 31294337; PMCID: PMC6611373.
14. Blanchette V, Zunino L, Grassmann V, Barnes C, Carcao M, Curtain J, Jackson SC, Khoo L, Komrska V, Lillicrap D, Morfini M, Romanova G, Stephens D, Zapotocka E, Rand ML, Blatny J. A practical, one-clinic visit protocol for pharmacokinetic profile generation with the ADVATE® myPKFit® dosing tool in severe hemophilia A subjects. *Thromb Haemost*. 2021 Jan 27. doi: 10.1055/a-1376-0970.
15. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995 Dec;123(3):A12—3
16. Manson H, Benson G, McAfee C. Belfast Adult's experience of using a pharmacokinetic personalised treatment tool to maximise factor replacement. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl. 4):126-127.
17. Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butta-Coll N, Rivas-Pollmar MI, Rivas-Muñoz S, Jiménez-Yuste V. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFit® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2017 Jan; 23(1):e50-e54. doi: 10.1111/hae.13141.
18. Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:58-63. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.003.
19. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFit®. *Haemophilia*. 2018 Sep;24(5):e338-e343. doi: 10.1111/hae.13540.
20. Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, Monte E, Pérez-Alenda S, Bosch P, Querol F, Poveda JL. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A. *Thromb Res*. 2019 Feb;174:151-162. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.027.
21. Pasca S, Zanon E. Savings without changing: How to use the MyPKFit® device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A. *Thromb Res*. 2019 Nov;183:1-3. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.022.
22. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, McGuinn C, Park YS, Stasyshyn O, Zulfikar B, Engl W, Tangada S. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020 Jul;26(4):e168-e178. doi: 10.1111/hae.14052.

Поступила: 20.06.2021 г.
Принята к публикации: 20.07.2021



Искусство в подборе индивидуализированной терапии препаратом Адвейт®, основанной на ФК параметрах, дающее пациенту уверенность и свободу в образе жизни¹⁻³

myPKFiT позволяет подобрать индивидуальную схему лечения для Ваших пациентов с гемофилией A¹:

- Определить индивидуальный период полувыведения фактора VIII всего по двум образцам крови
- Установить требуемый минимальный уровень фактора VIII
- Выбрать подходящий интервал между введениями
- Определить временной интервал, в течение которого активность фактора VIII выше и ниже заданного уровня
- Обучать пациентов с помощью материала, распечатанного в формате PDF, и предоставить QR код для установки мобильной версии приложения
- Отслеживать уровень фактора VIII в режиме онлайн и получать уведомления об инфузиях в мобильном приложении myPKFiT⁴
- Вести журнал инфузий и кровотечений и экспортировать данные в CVL (Excel) и pdf⁴

1. Руководство пользователя myPKFiT для медицинских работников Версия 3.3. Baxalta US, Inc., 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, Illinois 60015, USA, май 2020. 2. Valentino LA, Mammon V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management [published correction appears in J Thromb Haemost. 2012;10(3):359-367. 3. Alvarez-Roman MT. The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the Hemostasis & Thrombosis Research Society. 2016;e51-e54. 4. Руководство пользователя мобильного приложения myPKFiT Версия 2.1., Baxalta US, Inc., 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, Illinois 60015, USA, май 2020г.

Адвейт®

Регистрационный номер: ЛП - 002447. **МНН:** Октоког альфа. **Фармакотерапевтическая группа:** гемостатическое средство. **Фармакологические свойства:** Препарат АДВЕЙТ® содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (октоког альфа), который является гликопротеином с аминокислотной последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII. При введении пациентам, октоког альфа связывается с эндогенным фактором Виллебранда. Активированный фактор VIII действует как кофактор для активированного фактора IX, ускоряя преобразование фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X способствует переходу протромбина в тромбин. Тромбин, способствует переходу фибриногена в фибрин, что приводит к образованию тромба (сгустка крови). Все фармакокинетические исследования препарата проведены с участием пациентов, предварительно получавших лечение по поводу тяжелой или умеренно тяжелой гемофилии A (исходный уровень фактора VIII $\leq 2\%$). Сводные фармакокинетические данные были получены и проанализированы у взрослых и детей всех возрастов, страдающих тяжелой гемофилией A (исходный уровень фактора VIII $< 1\%$). Безопасность и гемостатическая эффективность препарата у детей аналогичны таковым у взрослых. **Показания к применению:** Лечение и профилактика кровотечений у взрослых и детей всех возрастов, страдающих тяжелой гемофилией A (наследственный дефицит фактора VIII). Препарат не содержит фактор Виллебранда в количестве, необходимом для достижения фармакологического эффекта, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда. **Противопоказания:** Известная гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, а также к белкам мышей/хомячков. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В связи с тем, что гемофилией A женщины страдают крайне редко, безопасность применения препарата у беременных женщин и у женщин в период грудного вскармливания не установлена. **Способ применения и дозы:** Лечение препаратом должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии, и при наличии возможности немедленного проведения реанимационных мероприятий в случае возникновения анафилаксии. Дозы и продолжительность лечения зависят от степени дефицита фактора VIII, локализации и интенсивности кровотечения, а также от клинического состояния пациента. **Лечение «по требованию»:**

Необходимая доза препарата определяется по формуле: Требуемая доза (МЕ) = масса тела (кг) $\times$ необходимый % увеличения фактора VIII $\times 0,5$. При кровотечениях и хирургических вмешательствах, активность фактора VIII не должна опускаться ниже заданного уровня. Полное описание способа применения и рекомендуемого режима дозирования см. в инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие:** наиболее часто были отмечены следующие НЛР: появление ингибиторов (нейтрализующих антител к фактору VIII), головная боль и лихорадка. Гиперчувствительность или аллергические реакции наблюдались нечасто, но в некоторых случаях прогрессировали с развитием тяжелой анафилаксии (включая анафилактический шок). Перечень всех НЛР представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** о случаях передозировки не сообщалось. Симптомы неизвестны. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** исследования не проводились. **Особые указания:** Гиперчувствительность: сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности аллергического типа, включая анафилаксию. Образование ингибиторов фактора VIII: появление нейтрализующих антител проявляется снижением прокоагулянтной активности препарата. Катетер-ассоциированные осложнения: существует риск развития местной инфекции, бактериемии, тромбоза. Вспомогательные вещества: пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия, следует учитывать, что восстановленный раствор содержит 0,45 ммоль натрия (10 мг) на флакон. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** Препарат не оказывает влияние. **Условия отпуска:** По рецепту. **Организация, принимающая претензии потребителей:** АО «Эс Джи Биотех»: 601125, Российская Федерация, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26 Тел. (Факс): +7 (495) 108 04 07 Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.4.0) от 12.08.2020 на основании ИМП от 21.05.2020



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
myPKFiT – регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РЗН 2017/6449 12.03.2020

C-APROM/RUS//1428
Дата подготовки материала: декабрь 2020 г.

Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжёлой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза

Дерюшкин В. Г.

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

Аннотация. В современном мире одной из важных проблем оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях остаётся бактериальная внебольничная пневмония (ВБП). Несмотря на высокую выявляемость и современные методы лечения, данное заболевание сохраняет за собой первое место среди причин смерти в категории инфекционных заболеваний. В медицинском вузе приобретаются необходимые знания о рациональном применении лекарственных препаратов, которые станут основой дальнейшей работы практикующего врача. *Цель исследования:* оценить сформированность навыка рационального выбора выпускниками медицинского вуза антимикробного препарата (АМП) для лечения нетяжёлой ВБП в амбулаторных условиях у пациентов без сопутствующих заболеваний и без факторов риска. В исследовании, проведённом в феврале-апреле 2019 г., приняли участие 240 студентов-медиков выпускного курса Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова: 178 женщин (74,17 %) и 62 мужчины (25,83 %). Средний возраст опрошенных составил $24,8 \pm 3,3$ года. Респондентам было предложено письменно указать АМП для стартовой амбулаторной терапии ВБП у молодого, ранее здорового мужчины. Был получен 271 вариант назначений АМП, причём 152 (56,1 %) были даны по международному непатентованному наименованию и 119 (43,9 %) — по торговому наименованию. АМП, рекомендованные для лечения нетяжёлой ВБП в амбулаторных условиях, указали только 46,2 % респондентов. Особое беспокойство вызывает то, что назначение АМП при ВБП выпускниками медицинских вузов лишь в 40—50 % соответствует клиническим рекомендациям, действующим в РФ. Правильный выбор АМП, основанный на ключевых критериях доказательной медицины, становится необходимым условием эффективной и безопасной антибиотикотерапии у пациентов с ВБП. Сегодня, кроме известных клинических аспектов, необходимо учитывать фармакоэкономические параметры обоснованного лечения ВБП. К таковым относятся не только прямые финансовые расходы, которые несут пациенты при покупке рекомендованного АМП, но также неоправданная лекарственная нагрузка, повышающая продолжительность лечения, риск нежелательных побочных явлений и, в конечном итоге, снижающая качество оказания медицинской помощи, что в свою очередь напрямую влияет на ожидаемый результат лечения. В современных реалиях выпускнику медицинского вуза необходимо приступать к практической работе в первичном звене здравоохранения с собственным формуляром лекарственных средств, который формируется на принципах рациональной фармакотерапии, согласовывая свои назначения в дальнейшем с актуальными положениями клинических рекомендаций.

Ключевые слова: рациональное использование лекарств; медицинское образование; общая врачебная практика; профессиональная компетенция; выпускник лечебного факультета; антимикробный препарат

Для цитирования:

Дерюшкин В.Г. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжёлой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):31-38. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-31-38>

Analysis of the selection of antimicrobial drugs for community-acquired pneumonia by final year medical students Deriushkin VG

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

Abstract. Currently bacterial community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the important problems of providing medical care on an outpatient basis. Despite the high detection rate and modern methods of treatment this disease holds the first place among the causes of death in the category of infectious diseases. Knowledge about rational use of drugs is obtained in higher medical school and subsequently serves as a basis for further work of a practicing physician. *Purpose of the study:* to analyze the knowledge of final year medical students in the field of rational choice of antimicrobial agent (AMA) in the treatment of non-severe CAP in outpatient setting in patient without concomitant diseases and risk factors. Total 240 final year students of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry were offered in February-April, 2019 to indicate their preferred AMA for a young previously healthy patient with mild CAP. The study involved 178 women (74.17 %) and 62 men (25.83 %). The average age of the respondents was 24.8 ± 3.3 years. There were 271 options for the appointment of AMA with 152 (56.1 %) given by the international nonproprietary name and 119 (43.9 %) by trade name. Remarkably, the AMAs which are recommended for the treatment of mild CAP on an outpatient basis, accounted only for 46.2 % in this study. Of particular concern

is the fact that only about 40—50 % of AMA prescribing for CAP by medical graduates is in line with current clinical guidelines. The inappropriate choice of a drug in this particular situation not just increases the drug load, the cost of pharmacotherapy and the risk of side effects, but also directly affects the results of treatment. This situation emphasizes the need for a purposeful formation of a personal formulary of medicines for a graduate of a medical university, taking into account the basic principles of rational pharmacotherapy and the provisions of clinical guidelines relevant to the Russian Federation.

Keywords: rational use of medicines; medical education; general medical practice; professional competency; final year medical student; antimicrobial agent

For citation:

Deriushkin VG. Analysis of the selection of antimicrobial drugs for community-acquired pneumonia by final year medical students. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):31-38. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-31-38>

Введение / Introduction

В современном мире одной из важных проблем оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях остаётся бактериальная внебольничная пневмония (ВБП) [1, 2]. Несмотря на высокую выявляемость и современные методы лечения, данная патология остаётся на первом месте среди причин смерти в категории инфекционных заболеваний [3—5].

В частности, в Москве заболеваемость ВБП в 2019 году увеличилась на 15,6 %, по сравнению с 2016 годом [6, 7]. Более подробные данные о заболеваемости ВБП и пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ВБП в Москве с 2016 по 2019 годы, представлены в табл. 1 [6—8].

Более детальный анализ заболеваемости ВБП в Москве среди взрослого населения показал, что в 2018 году было зарегистрировано на 9,5 % больше случаев, чем в 2017 году, а если брать и старшее трудоспособное население, то эта цифра увеличилась на 5,7 %, по сравнению с предыдущим годом. Такая неблагоприятная тенденция может быть обусловлена увеличением доли возрастного и коморбидного населения, другим фактором может быть недостаточная доля пациентов, привитых пневмококковой вакциной [7]. Численность пациентов, находящихся на диспансерном учёте по поводу данного заболевания,

также показывает ежегодный рост числа диспансерных больных трудоспособного возраста [6—8].

Летальность при ВБП по Москве составила в 2016 году 5,2 %, в 2017 г. — 4,3 %, в 2018 г. — 3,6 %, в 2019 г. — 2,6 % [6-8]. Несмотря на снижение данного показателя, ВБП у взрослых продолжает занимать ведущее место в структуре смертности населения от инфекционных болезней [9].

Обращает на себя внимание тот факт, что при средней длительности лечения пациентов около 10 дней, продолжительность временной нетрудоспособности по данному заболеванию составляет в среднем около 17 дней [6—8]. Эти данные ещё раз подчеркивают, что проблема ВБП имеет не только медицинский, но и социальный характер по следующим причинам:

- распространённость данного заболевания с тенденцией к росту;
- продолжительность оформленной нетрудоспособности;
- прямые и непрямые медицинские затраты;
- потребность пациентов в реабилитации и диспансерном наблюдении [10].

ВБП по праву стоит отнести к одной из наиболее распространённых инфекций бактериального характера в первичном звене здравоохранения. Опре-

Заболеваемость и диспансерное наблюдение по поводу внебольничной пневмонии в г. Москве с 2016 по 2019 годы (тыс. чел)

Таблица 1

Morbidity and dispensary observation for community-acquired pneumonia in Moscow from 2016 to 2019 (thousand peoples)

Table 1

Года / Years	Первичная заболеваемость взрослого населения / Primary morbidity of the adult population		Контингент диспансерных больных / The contingent of dispensary patients	
	18 лет и старше / 18 years and older	взрослые, в т. ч. старше трудоспособного возраста / adults, including over working age	18 лет и старше / 18 years and older	взрослые, в т. ч. старше трудоспособного возраста / adults, including over working age
2016	152,9	215,4	67,4	86,0
2017	165,9	217,4	70,4	81,8
2018	181,7	229,7	84,1	95,2
2019	181,3	227,9	85,5	100,1

деление степени тяжести пневмонии и выбор места лечения конкретного пациента лежит на плечах первичного звена здравоохранения. При отсутствии предусмотренных показаний к госпитализации диагностика и лечение данного заболевания проводится в амбулаторных условиях врачом-терапевтом участковым или врачом общей практики [11]. Очевидно, что рациональная антибиотикотерапия, которая основана на принципах доказательной медицины, становится условием правильного ведения пациента, его скорейшего выздоровления и возвращения трудоспособности.

Обращаясь к проблеме сформированности навыка рационального применения антимикробных препаратов (АМП) при ВБП у практикующих врачей, следует ещё раз подчеркнуть важность его постоянного совершенствования, в том числе в рамках непрерывного медицинского образования [12, 13]. Личный арсенал врача-терапевта участкового должен постоянно обновляться в соответствии с изменяющимся клиническим рекомендациям и протоколами лечения, быть актуальным и базироваться на принципах рациональной фармакотерапии.

Необходимые для дальнейшей работы врача первичного звена навыки рационального выбора и применения АМП при важнейшей для общей врачебной практики бактериальной патологии выпускник обязан освоить на студенческой скамье в процессе подготовки к первичной аккредитации. Таким образом, своевременно сформированная компетенция обоснованного назначения АМП при ВБП является важнейшей предпосылкой успешного лечения таких пациентов в амбулаторных условиях, что во многом определяет исход заболевания и, в конечном итоге, качество оказываемой медицинской помощи [14].

Цель исследования / The aim of the study — оценить сформированность навыка рационального выбора АМП при лечении нетяжёлой ВБП в амбулаторных условиях выпускниками медицинского вуза у пациентов без сопутствующих заболеваний и без факторов риска.

Материалы и методы / Material and methods

В феврале-апреле 2019 года в Москве был проведён анонимный опрос студентов 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Среди принявших участие в исследовании 240 респондентов было 74,17 % женщин и 25,83 % мужчин. Средний возраст участников опроса составил 24,8±3,3 года.

При решении предложенной клинической задачи каждому респонденту было необходимо собственноручно указать тот АМП, который он назначит для лечения в амбулаторных условиях ранее здоровому

пациенту нетяжёлой внебольничной пневмонии, которая протекает с субфебрильной температурой (37,3 °C) и надсадным малопродуктивным кашлем. Для оценки выбора АМП и их соответствия актуальным клиническим рекомендациям, а также алгоритмам лечения пациентов с данной патологией было привлечено два независимых эксперта, которые использовали в своём анализе четырёхбалльную шкалу, где: 0 соответствовал абсолютно неверному выбору, 1 — допустимому, 2 — субоптимальному (ошибочным считалось приведение АМП под торговым наименованием), 3 — безошибочному или оптимальному выбору.

Дополнительно участникам опроса предлагалось оценить собственный уровень владения фармакотерапевтическими навыками. Для этого им была предложена 10-балльная лайкертосподобная шкала в диапазоне от 1 (совсем не уверен) до 10 (уверен совершенно).

Результаты опроса приведены ниже в абсолютных и относительных величинах. Средние величины были представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Достоверность различия полученных данных оценивалась на основании рассчитанного критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Правильность выбора АМП при лечении ВБП оценивалась согласно проекту клинических рекомендаций от 2018 г., Алгоритмам ведения пациентов, утверждённым Департаментом здравоохранения г. Москвы в 2018 г., и Стандартам лечения ВБП, утверждённым Министерством здравоохранения Российской Федерации [15–18].

Полученные в исследовании результаты были обработаны с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 13.0.

Результаты / Results

В исследовании приняли участие 240 респондентов. Был получен 271 вариант назначения АМП, при этом 152 (56,1 %) были даны по международному непатентованному наименованию (МНН) и 119 (43,9 %) по торговому наименованию. 15 ответов респондентов касались только класса препарата, что не позволяет в полной мере судить об уровне знаний в области фармакотерапии при данном заболевании. Более подробно данные о структуре назначения АМП представлены в табл. 2.

Из приведённых в таблице 2 данных видно, что на аминопенициллины и макролиды, которые рекомендованы для стартовой терапии нетяжёлой ВБП в амбулаторных условиях, суммарно приходится 46,2 %, при этом некоторые названные респондентами препараты (например, ампициллин и эритромицин) отсутствуют в современных рекомендациях [15–17]. Следует отметить, что в 4,8 % случаях выпускники

указали только клинико-фармакологическую группу АМП, что также не соответствовало условиям задания. Примечательно, что назначение большей части (84,8 %) рекомендованных в данной ситуации АМП было произведено по МНН, что соответствует нормативным правовым требованиям и принципам рациональной фармакотерапии.

Представляет несомненный интерес рассмотрение структуры массива АМП, на который приходится 53,8 % ошибочных рекомендаций.

Группа защищённых пенициллинов у выпускников лечебного факультета занимает первое место, причём на выбор этих препаратов приходится 42,0 % всех сделанных назначений. Респонденты в 86,0 % предпочитают назначать фиксированную комбинацию амоксициллин/клавуланат по торговому наименованию. Такое предпочтение можно объяснить многолетней популярностью данной комбинации в общей врачебной практике и узнаваемостью торговых названий в том числе среди пациентов [18].

Как следует из табл. 2, на группы цефалоспоринов, фторхинолонов и тетрациклинов суммарно приходится 11,8 % выбора респондентов. Данные препараты являются АМП второй линии, то есть назначаются пожилым пациентам с хроническими патологиями или ранее принимавшим антибиотики. Стоит отметить, что часть этих препаратов имеют только парентеральную форму и не подходят для применения пациентами в амбулаторных условиях.

Экспертная оценка рациональности выбора респондентами АМП при нетяжёлой ВБП в обобщенной форме представлена на рисунке 1. При рассмотрении представленной диаграммы обращают на себя внимание приблизительно равные доли полярных вариантов оценок: на оптимальный выбор АМП приходится 13,7 % случаев, а совершенно неверный вариант был отмечен в 12,9 % ответов. На промежуточные варианты допустимого и субоптимального выбора АМП пришлось 43,8 и 29,6 % назначений соответственно.

Таким образом, анализ прямого выбора АМП и экспертная оценка его рациональности в отношении соответствия действующим клиническим рекомендациям дают практически идентичные результаты (46,2 и 43,3 % соответственно), что убедительно свидетельствует о недостаточной готовности опрошенных выпускников к решению поставленного вопроса в предстоящей практической деятельности.

Вместе с тем, абсолютное большинство опрошенных респондентов убеждены в своей компетентности при выборе АМП при самостоятельном ведении пациентов с нетяжёлой ВБП в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи. В среднем оценка собственной уверенности оптимального выбора АМП составила 6 баллов из 10 возможных.

Таблица 2
Обобщённые данные назначения antimicrobных препаратов при внебольничной пневмонии у выпускников лечебного факультета в исследовании 2019 г. в Москве

Table 2
Generalized data on the prescription of antimicrobial drugs for community-acquired pneumonia among graduates of the Faculty of Medicine in a 2019 study in Moscow

Антимикробные препараты / Antimicrobial drugs	Кол-во назначений ЛП / Number of prescriptions	%	% по группе ЛП / % by group of drugs
Аминопенициллины / Aminopenicillins*			
Амоксициллин	49	18,1	22,9
Флемоксин*	6	2,2	
Ампициллин	7	2,6	
Макролиды / Macrolides*			
Азитромицин	16	5,9	23,3
Сумамед*	8	3,0	
Эритромицин	17	6,3	
Кларитромицин	6	2,2	
Клацид*	2	0,7	
Вильпрафен*	1	0,4	
Макролиды	13	4,8	
Защищённые аминопенициллины / Inhibitor-protected aminopenicillins			
Амоксиклав*	87	32,0	42,0
Амоксициллин клавуланат	16	5,9	
Аугментин*	10	3,7	
Флемоклав*	1	0,4	
Цефалоспорины / Cephalosporins			
Цефтриаксон	7	2,6	4,9
Цефазолин	3	1,1	
Цефтобипрол	1	0,4	
Цефиксим	1	0,4	
Панцеф*	1	0,4	
Фторхинолоны / Fluoroquinolones			
Моксифлоксацин	3	1,1	6,5
Таваник*	3	1,1	
Левифлоксацин	5	1,8	
Ципрофлоксацин	5	1,8	
Фторхинолоны	2	0,7	
Тетрациклины / Tetracyclines			
Доксициклин	1	0,4	0,4
ИТОГО / TOTAL:	271	100	100

Примечание: * — группы антимикробных препаратов, которые рекомендованы для лечения нетяжёлой внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях [15—17].

Notes: * — a group of antimicrobial drugs that are recommended for treatment of mild community-acquired pneumonia on an outpatient basis [15—17].

Обсуждение / Discussion

В плане обсуждения полученных данных представляет несомненный интерес проведённое в 2017 г. на выпускном курсе МГМСУ им. А.И. Евдокимова анкетирование, включавшее среди прочих пунктов использованную в настоящем исследовании проблемно-ситуационную задачу. Отметим, что показатель соответствия выбора АМП клиническим рекомендациям также не превышал 50 %. Более того, ни один из АМП, рекомендованных для стартовой терапии нетяжёлой ВБП у молодого, ранее здорового пациента не вошёл в 2017 г. в «тройку лидеров» выбора респондентов (табл. 3). К сожалению, из года в год наиболее популярным, но неуместным в заданной ситуации выбором остаётся Амоксиклав® — фиксированная комбинация амоксициллин/клавуланат. Отрадно, что к 2019 году из «тройки лидеров» выбыл ранее занимавший вторую позицию цефтриаксон, который выпускается в инъекционной форме и нежелателен для применения в амбулаторных условиях [12, 19, 20].

Оценка собственной уверенности владения фармакотерапией у студентов-выпускников не изменилась, средняя в 2017 году также составила 6 из 10 возможных баллов.

Сопоставление наших данных с результатами других заинтересованных исследователей вызывает определенные затруднения вследствие специфики методик, использованных для оценки правильности выбора студентами АМП при ВБП.

В частности, по данным группы исследователей из Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева, на вопрос множественного выбора о группах АМП, назначаемых для стартовой терапии ВБП, предусматривающий 4 варианта ответов, верно ответили 49 студентов из 50 опрошенных, что составило 98 % [21].

Проведённые в 2017—2019 гг. исследования в Белгородском государственном национальном исследовательском университете и Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко были посвящены не только оценке уровня знаний студентов старших курсов в вопросах диагностики и лечения ВБП, но и эффективности дополнительных образовательных мероприятий для коррекции выявленных пробелов. Отметим, что доля правильных ответов на открытый вопрос о выборе АМП при ВБП у пациента без факторов риска и сопутствующих заболеваний также колебалась в диапазоне 40—50 %, а образовательные мероприятия дали положительный эффект статистически достоверный, но, очевидно, далекий от ожидаемого [22].

Таким образом, осведомлённость выпускников медицинских вузов об основах рационального выбора АМП для стартовой амбулаторной терапии нетяжёлой ВБП остаётся низкой, как и по результатам других отечественных исследований. К сожалению, последние годы ситуация не меняется, несмотря на доступность

и конкретность актуальных клинических рекомендаций для рассматриваемого случая.

Исходя из вышеизложенного, понятна и обоснована озабоченность коллег не только в академическом сообществе, но и в практическом здравоохранении проблемой рационального выбора АМП для лечения амбулаторных пациентов с ВБП. Это обусловлено тем, что, во-первых, именно на студенческой скамье формируются основные навыки не только диагностики, но и лечения данного заболевания; во-вторых, «сегодняшний студент» после успешного прохождения аккредитации уже завтра с полученным в вузе багажом знаний и навыков придёт в первичное звено здравоохранения в качестве практикующего врача.

Заключение / Conclusion

Выпускники лечебного факультета медицинского вуза только в 40 % случаев делают правильный выбор стартовой терапии при лечении нетяжёлой ВБП в амбулаторных условиях у пациентов без сопутствующих заболеваний и факторов риска. Такое положение дел должно вызвать настороженность у врачей-педагогов, так как сегодняшний студент выпускник после успешного прохождения аккредитации завтра может стать практикующим врачом-терапевтом участковым без дополнительной подготовки в ординатуре.

Наибольшую озадаченность вызывает тот факт, что среди выпускников лечебного факультета остаётся неизменной популярность фиксированной комбинации амоксициллин/клавуланат в качестве ЛП, который из года в год [12, 14] сохраняет за собой лидирующую позицию в рейтинге препаратов первого выбора для лечения пациента с ВБП, не имеющего показаний к госпитализации, без хронических заболеваний и выявленных факторов риска, а также не принимавшего АМП в течении предшествующих трёх месяцев. Вместе с тем, следуя положениям клинических рекомендаций, в представленном случае оптимальным стал бы выбор АМП, который имеет доказанную эффективность не только в отношении самых распространенных, классических бактериальных возбудителей, но и атипичной флоры (*M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*), в отношении которой бета-лактамы антибиотиками активностью не обладают. Помимо этого, нерациональный выбор АМП может приводить к экономическим потерям не только со стороны пациента, но и системы здравоохранения в целом. Это тем более важно, что неоправданная лекарственная нагрузка, повышает продолжительность лечения, риск возникновения нежелательных побочных явлений и, в конечном итоге, способствует снижению качества оказываемой медицинской помощи.

Становится очевидным, что в современных реалиях выпускнику медицинского вуза необходимо приступать к практической работе в первичном зве-

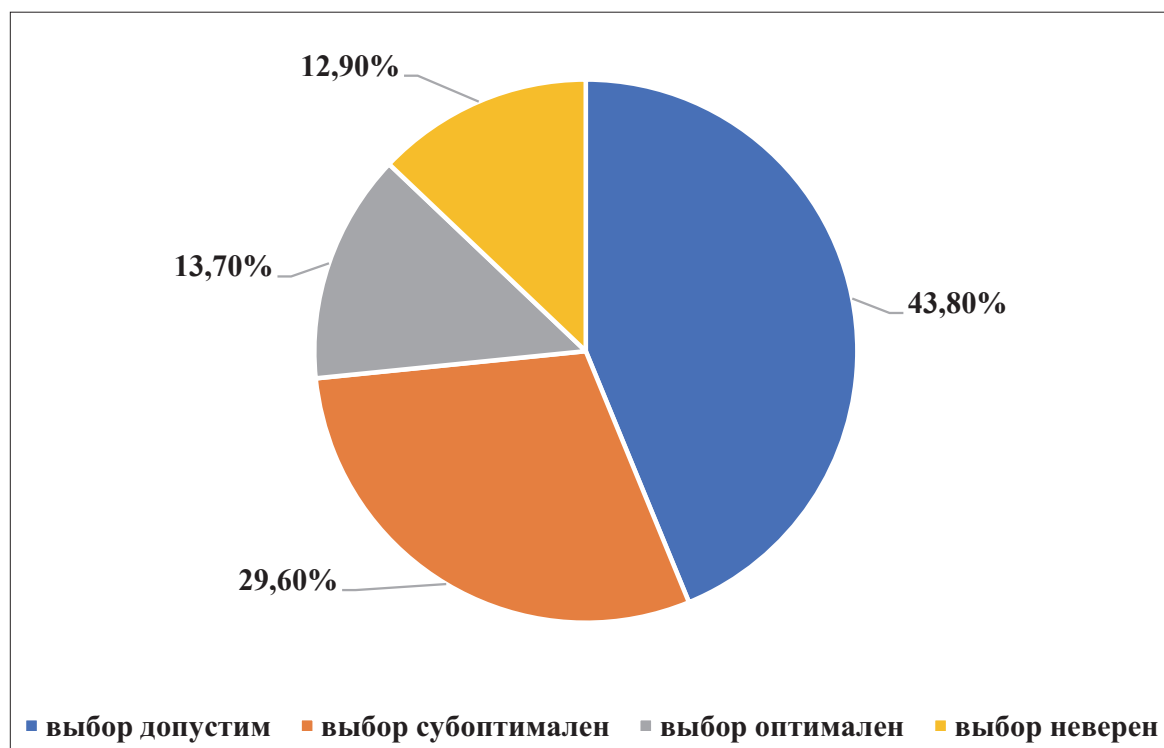


Рис. 1. Распределение экспертных оценок рациональности выбора антимикробных препаратов при нетяжёлой внебольничной пневмонии

Figure 1. Distribution of expert assessments of the rationality of the choice of antimicrobial drugs in non-severe community-acquired pneumonia

Популярность выбора антимикробных препаратов выпускниками лечебного факультета в 2017 и 2019 гг.

Таблица 3

Таблица 3

The popularity of the choice of antimicrobial drugs by graduates of the Faculty of Medicine in 2017 and 2019

Исследования / Researches	1-е место / 1st place	2-е место / 2nd place	3-е место / 3rd place	Тройка лидеров, всего / Top of three, total (%)
2019 г. настоящее исследование	Амоксиклав* 32,0 %	Амоксициллин 18,1 %	Эритромицин 6,3 %	56,5
2017 г. [19]	Амоксиклав* 29,8 %	Цефтриаксон 10,6 %	Амоксициллин клавуланат 8,7 %	49,1

не здравоохранения с формуляром лекарственных средств, сформированным на принципах рациональной фармакотерапии ещё на студенческой скамье, а в дальнейшей работе согласовывать назначения ЛП с актуальными положениями клинических рекомендаций. Решить проблему рационального выбора АМП призваны дополнительные образовательные мероприятия, которые необходимо внедрять в рамках образовательного стандарта высшего и дополнительного образования.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION**

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении данного исследования. Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest in relation to this study. The author claims that there is no funding for this study.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ ABOUT THE AUTORS

Дерюшкин Владимир Геннадьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvg@koziz.ru

ORCID ID: 0000-0001-5218-8648

SPIN-код: 8227-1396

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

Deriushkin Vladimir G.

Corresponding author

e-mail: dvg@koziz.ru

ORCID ID: 0000-0001-5218-8648

SPIN code: 8227-1396

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

Литература / References

1. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология*. 2015;25(2):133-142. [Chuchalin AG. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Pulmonologiya*. 2015;25(2):133-142. (In Russ).]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
2. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(1):27-38. [Sinopalnikov AI. Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(1):27-38. (In Russ).]. doi: 10.36488/cmasc.2019.1.27-38.
3. Рачина С.А. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. *Практическая пульмонология*. 2018;3:8-12. [Rachina SA, Sinopalnikov AI. Clinical guidelines for community-acquired pneumonia in adults: version 2019. *Practical pulmonology*. 2018;3:8-12. (In Russ).].
4. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J*. 2005; 12(3):139-42. doi: 10.1155/2005/672501.
5. Peto L, Nadjm B, Horby P, Ngan TT, van Doorn R, Van Kinh N, Wertheim HF. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Jun;108(6):326-37. doi: 10.1093/trstmh/tru058.
6. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2019 году: сборник / Н.Е. Арутюнова, В.Н. Архангельский, С.Х. Берхамова и др. — М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. — 202 с. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya goroda Moskvy deyatel'nost' medicinskih organizacij gosudarstvennoj sistemy zdavoohraneniya goroda Moskvy v 2019 godu: sbornik. NE Arutjunova, VN Arhangel'skij, SH Berhamova et al. Moscow: GBU NPIOZMM DZM, 2020. (In Russ).].
7. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2017 году: сборник / А.В. Альтфедер, Н.Е. Арутюнова, А.И. Белкина и др. — М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2018. — 168 с. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya goroda Moskvy deyatel'nost' medicinskih organizacij gosudarstvennoj sistemy zdavoohraneniya goroda Moskvy v 2017 godu: sbornik. AV Al'tfeder, NE Arutjunova, AI Belkina et al. Moscow: GBU NPIOZMM DZM, 2018. (In Russ).].
8. Основные показатели здоровья населения города Москвы деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы в 2018 году: сборник / А.В. Альтфедер, Н.Е. Арутюнова, С.Х. Берхамова и др. — М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2019. — 172 с. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya goroda Moskvy deyatel'nost' medicinskih organizacij gosudarstvennoj sistemy zdavoohraneniya goroda Moskvy v 2018 godu: sbornik. AV Al'tfeder, NE Arutjunova, SH Berhamova et al. Moscow: GBU NPIOZMM DZM, 2019. (In Russ).].
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014;(4):13-48. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, Rachina SA, Fesenko OV. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya*. 2014;(4):13-48. (In Russ).]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
10. Болотова Е. В., Шульженко Л. В., Порханов В. А. Ошибки при диагностике и лечении внебольничной пневмонии. *Доктор.Ру*. 2017;10(139):37-39. [Bolotova EV, Shulzhenko LV, Porkhanov VA. Errors in the Diagnosis and Treatment of Community-acquired Pneumonia. *Doctor.Ru*. 2017;10(139):37-39. (In Russ).].
11. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацуря С.В. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии — результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики. *Качественная клиническая практика*. 2019;(4):50-54. [Deriushkin VG, Ternavskii AP, Ulyanova EA, Gatsura SV. The choice of antibiotic for community-acquired pneumonia — the results of a survey of doctors and an analysis of real outpatient practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(4):50-54. (In Russ).]. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54.
12. Гацуря С.В., Гацуря О.А., Голосова А.Н., Майчук Е.Ю. Выбор лекарств выпускником медицинского вуза. *Медицинский Совет*. 2017;(20):206-209. [Gatsura SV, Gatsura OA, Golosova AN, Maichuk EYu. Choice of drugs by a graduate of a medical university in individual standard situations of outpatient practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(20):206-209. (In Russ).]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-206-209.
13. Де Вриес Т.Р.Г.М., Хеннинг Р.Г., Хогерзейл Г.В., Фриесл Д.А. Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. Женева, 1997, 114 с. [De Vries TPGM, Henning RG, Hogerzail GV, Friesl DA. Guide to Good Prescribing. Geneva, 1997. (In Russ).]. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf> Ссылка активна на 30.03.2021.
14. Дерюшкин В.Г., Гацуря С.В. Оценка компетенции рационального выбора лекарственных средств выпускниками медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования*. — 2020. — № 1. [Deriushkin VG, Gatsura SV. Assessing the Competency of the Rational Choice of Medicines by Final Year Medical Students. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 1;70 (In Russ).]. doi: 10.17513/spno.29528 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29528> Ссылка активна на 11.02.2021.
15. Дерюшкин В.Г., Гацуря С.В. Фармакоэкономический анализ выбора антимикробных препаратов для лечения внебольничной пневмонии практикующими врачами и выпускниками медицинского вуза. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):16-23. [Deriushkin VG, Gatsura SV. Pharmacoeconomic analysis of the choice of antimicrobial drugs for the treatment of communityacquired pneumonia by physicians and final year medical students. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):16-23. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-16-23.
16. Внебольничная пневмония. В кн. Алгоритмы ведения пациентов. Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва. 2018:58-63. [Vnebolnichnaja pnevmonia. Algoritmy vedenija pacientov. Departament zdavoohraneniya g. Moskvy. Moscow. 2018:58-63. (In Russ).].
17. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации (проект), 2018. [Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines (draft), 2018. (In Russ).]. URL: www.antibiotic.ru. Ссылка активна на 10.02.2021

18. Дерюшкин В.Г., Гацуро С.В., Гацуро О.А. Лекарственный арсенал выпускника медицинского вуза с позиции задач общей врачебной практики // В книге: Неделя медицинского образования-2020. Сборник тезисов XI Общероссийской конференции с международным участием. 2020. С. 12-13. [Deriushkin VG, Gatsura SV, Gatsura OA. The medicinal arsenal of a graduate of a medical university from the standpoint of the tasks of general medical practice. In the book: Medical Education Week-2020. Collection of abstracts of the XI All-Russian conference with international participation. 2020. P. 12-13. (In Russ).].

19. Дерюшкин В.Г., Гацуро О.А., Гацуро С.В. Назначение antimicrobных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии: результаты опроса. *Вестник «Биомедицина и социология»*. 2020;5(2):79-87. [Deriushkin V.G., Gatsura O.A., Gatsura S.V. Administration of antimicrobial drugs for the outpatient treatment of community-acquired pneumonia. Results of survey. *Bulletin "Biomedicine and Sociology"*. 2020;5(2):79-87 (In Russ).]. doi: 10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-79-87.

20. Дерюшкин В.Г. Приверженность клиническим рекомендациям при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях — результаты анкетирования студентов и врачей // В сборнике: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень». Сборник материалов XV международного научного конгресса. Под общей редакцией А.К. Хаджидиса. Санкт-Петербург: 2020;53-56. [Deriushkin V.G. Priverzhennost' klinicheskim rekomendatsiyam pri lechenii vnebol'nicnoj pnevmonii v

ambulatornyh usloviyah — rezul'taty anketirovaniya studentov i vrachej. V kn.: Racional'naya farmakoterapiya «Zolotaya osen»: sbornik materialov XV mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. Pod red. A.K. Hadzhidisa. SPb.: 2020;53-56. (In Russ).].

21. Дьячкова А.А., Хорева Д.В., Блинкова М.С. Анализ базовых знаний основных понятий заболеваний бронхолегочной системы у студентов старших курсов медицинского института. *Самарский научный вестник*. 2020; 9(1(30)): 240-245. [Dyachkova AA, Khoreva DV, Blinkova MS. An analysis of how senior students of the medical institute know basic concepts of bronchopulmonary system diseases. *Samara scientific bulletin*. 2020;9(1(30)):240-245. (In Russ).]. doi: 10.24411/2309-4370-2020-11304.

22. Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Покровская Т.Г. Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):87-93. [Gavrilova AA, Bontsevich RA, Cherenkova OV, Pokrovskaya TG. Dynamics of students' knowledge in the management of patients with community-acquired pneumonia after additional educational events. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):87-93. (In Russ).]. doi: 10.26442/20751753.2020.3.200080.

Поступила: 05.04.2021
Принята к публикации: 17.04.2021

Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких

Остроумова О. Д.^{1,2}, Листратов А. И.¹, Кочетков А. И.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Поражение интерстиция лёгочной ткани является одной из причин дыхательной недостаточности. Лекарственные средства являются модифицируемым этиологическим фактором поражения лёгких. К препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания лёгких, относятся противоопухолевые препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты и амиодарон. Согласно последним литературным данным, описанная ранее связь между антиревматическими препаратами и интерстициальными заболеваниями лёгких весьма противоречива, и может даже наблюдаться протективное влияние препаратов данной группы на лёгочную ткань. Также является сложной и до конца не понятной взаимосвязь между приёмом статинов и поражением интерстиция. Как и в других группах пациентов, у лиц, принимающих статины, необходимо тщательно оценивать появление жалоб со стороны дыхательной системы и при необходимости назначать дополнительные методы диагностики для тщательного мониторинга и предотвращения токсического действия данных препаратов. Указанные меры, а также возможное назначение лекарственной терапии ГКС и изменение подходов к лечению основного заболевания являются важными факторами снижения случаев распространённости дыхательной недостаточности в популяции.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания лёгких; лекарственно-индуцированные заболевания лёгких; химиотерапевтические препараты; болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; амиодарон; статины

Для цитирования:

Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычёв Д.А. Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):39-51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51>

Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases

Ostroumova OD^{1,2}, Listratov AI¹, Kochetkov AI¹, Sychev DA¹

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Abstract. Interstitial lesion is one of the causes of respiratory failure. Drugs are a modifiable etiological factor of lung damage. Medications most commonly associated with drug-induced interstitial lung disease include antineoplastic drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs and amiodarone. According to the latest literature data, the previously described link between anti-rheumatic drugs and interstitial lung diseases is very inconsistent. It may even be a protective effect of this group of drugs on the lung tissue. The relationship between statin use and interstitial lesions is also complex and not fully understood. It is necessary to carefully assess the appearance of respiratory tract complaints in patients taking statins as in other groups of patients. Prescription of additional diagnostic methods is necessary to close monitoring and prevention the toxic effect of these drugs. These actions, as well as the potential prescription of steroid therapy and change in the underlying disease treatment approaches, are an important factor in reducing the incidence of respiratory failure in the population.

Keywords: interstitial lung diseases; drug induced interstitial lung diseases; chemotherapy drugs; disease-modifying anti-rheumatic drugs; amiodarone; statins

For citation:

Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Sychev DA. Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):39-51. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51>

Введение / Introduction

Интерстициальные заболевания лёгких (ИЗЛ) — это гетерогенная группа из более чем 300 преимущественно хронических заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной этиологии, характеризующихся воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок, эндотелия лёгочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей [1]. Одним из основных модифицируемых факторов риска поражения интерстиция лёгочной ткани являются лекарственные средства (ЛС). В данной статье будут рассматриваться те группы ЛС и их конкретные представители, в отношении которых имеется достаточное количество литературных данных о том, что они приводят к возникновению лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких (ЛИ ИЗЛ). В литературе имеются различные оценки того, какие препараты наиболее часто являются индукторами ЛИ ИЗЛ. Но по данным различных исследований можно проследить и выделить общие тенденции. Согласно систематическому обзору *Skeoch S и соавт.* [2], чаще всего с данной нежелательной лекарственной реакцией (НЛР) ассоциирован приём химиотерапевтических препаратов (23—51 % случаев ЛИ ИЗЛ), болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) (6—72 %), антибиотиков (6—26 %), антидепрессантов (до 9 %) и антиаритмических препаратов (до 9 %). Среди химиотерапевтических ЛС чаще всего служат причиной поражения интерстиция такие препараты, как блеомицин, гемцитабин, EGFR (epidermal growth factor receptor [русс. рецептор эпидермального фактора роста]) — таргетная терапия, ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [русс.: мишень рапамицина млекопитающих]) и ингибиторы конечных точек иммунного ответа. Антиревматические препараты, приводящие к ЛИ ИЗЛ, включают в себя базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат, лефлуномид и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб. Необходимо упомянуть такой антиаритмический препарат как амиодарон: по данным бельгийского регистра амиодарон являлся наиболее частой причиной ИЗЛ [3]. Среди антидепрессантов наиболее изученным препаратом-индуктором ЛИ ИЗЛ является флуоксетин [4]. Более подробно указанные препараты, механизм их действия, характерные рентгенологические паттерны будут рассмотрены ниже. Для оценки конкретных паттернов ИЗЛ использовались литературные данные, а также база данных The Drug-Induced Respiratory Disease Website (www.pneumotox.com) [5].

Противоопухолевые ЛС / Antineoplastic drugs

Блеомицин / Bleomycin

Поражения лёгких на фоне приёма блеомицина являются одним из самых частых, тяжёлых, и в то же время хорошо изученных осложнений химиотерапии. Блеомицин является гликопептидным антибиотиком, используется в терапии лимфомы Ходжкина, герминогенных и иных опухолей [6]. По данным литературы, распространённость поражения лёгочной ткани на фоне приёма блеомицина составляет 3—40 % [7], а смертность достигает 48 % [2]. Блеомицин приводит к поражению лёгких путём цитотоксического механизма — разрушения пневмоцитов I типа, гиперплазии и дисплазии пневмоцитов II типа с активацией фибробластов, отложением коллагена и гиалуроновой кислоты и, в конечном итоге, фиброзу [8, 9]. В случае, если терапия блеомицином не назначается на продолжительное время, повреждение частично обратимо. В случае развития фиброза поражение лёгких является необратимым.

Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ на фоне терапии блеомицином являются доза препарата, возраст пациентов, снижение функции почек, сопутствующие оксигенотерапия и лучевая терапия [8, 10—14]. Так, риск развития блеомицин-ассоциированных ЛИ ИЗЛ повышается при использовании высоких доз препарата: на фоне экспозиции свыше 400 МЕ/м² поражение лёгких возникало у 16 % пациентов [10]. Согласно другим данным, кумулятивная доза >300 000 МЕ была ассоциирована с увеличением риска возникновения ЛИ ИЗЛ в 3,5 раза. На фоне терапии низкими дозами блеомицина данная НЛР также может развиваться, но с меньшей частотой, причём фактором риска блеомицин-индуцированных ИЗЛ является возраст >40 лет [8, 11]. Так, по данным *O'Sullivan JM и соавт.* [11], у пациентов в возрасте 40 лет и старше риск развития лёгочной токсичности блеомицина был выше в 2,3 раза. Риск развития поражения лёгких, в том числе фатального, на фоне приёма блеомицина был статистически более высоким у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с теми, у кого функция почек была нормальной [13]. Назначение кислорода (сопутствующая оксигенотерапия) может усиливать высвобождение его свободнорадикальных форм. Это может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне приёма блеомицина [10]. Риск ЛИ ИЗЛ коррелирует с дозой радиации на фоне приёма блеомицина [14].

Клиническая картина блеомицин-индуцированного ИЗЛ не имеет специфических особенностей и соответствует таковой при других ЛИ ИЗЛ [15]. Вы-

раженность клинической симптоматики со стороны бронхолёгочной системы на фоне приёма блеомицина варьирует и может быть весьма скудной. До 39 % случаев поражения диагностируются только на основании рентгенологических изменений [11, 16]. Часто встречается изменения при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) — снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), причём динамика снижения данного показателя коррелирует с изменениями клинической симптоматики. Также наблюдается раннее снижение диффузионной способности лёгких [8, 16]. Однако данные изменения не являются специфичными ни для ЛИ ИЗЛ в целом, ни для блеомицин-индуцированных ИЗЛ в частности. Типами поражения, ассоциированными с приёмом данного ЛС, являются организуемая пневмония (ОП), идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП), идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) и пневмония Леффлера [17].

Поражение интерстиция во время терапии блеомицином может возникнуть на любом этапе [8]. Согласно исследованию, проведённому на группе пациентов с герминогенными опухолями, получавшими терапию блеомицином в высоких дозировках, средняя продолжительность времени от начала его назначения до возникновения ЛИ ИЗЛ составила 4,2 месяца [11]. По другим данным, симптоматика появлялась спустя 4 недели после начала терапии [17]. Кроме того, блеомицин-индуцированные ИЗЛ могут появляться спустя годы после назначения препарата, особенно у пациентов, подвергавшихся лучевой терапии. Они также могут проявляться у пациентов, получающих кислородотерапию, например, во время анестезиологического пособия. Поэтому у пациентов, которые ранее получали терапию блеомицином, по возможности, следует избегать назначения высоких фракций кислорода [12].

В заключение следует отметить, что более тщательный отбор пациентов с учётом факторов риска развития ЛИ ИЗЛ и отмена блеомицина у пациентов с лимфомой Ходжкина на основе данных позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) позволили статистически значимо снизить уровень лёгочной токсичности [18].

Гемцитабин / Gemcitabine

Гемцитабин является противоопухолевым средством из группы антагонистов пиримидина. Используется в терапии злокачественных опухолей лёгкого, молочной железы и других локализаций [19]. Распространённость ЛИ ИЗЛ на фоне его применения составляет от 0,6 до 7,6 %. Уровень смертности в целом является довольно низким, исключение составляли тяжёлые случаи поражения, требовавшие госпитализации, — в таких случаях смертность достигала 20 % [20, 21]. Риск гемцитабин-индуцированных ИЗЛ является наибольшим при применении

с другими химиотерапевтическими ЛС, в особенности с блеомицином, эрлотинибом [20, 22]. В отличие от блеомицина дозозависимый эффект гемцитабина в плане развития ЛИ ИЗЛ выражен в меньшей степени [20, 23]. Согласно данным ретроспективного когортного исследования, проведённого на японской популяции, возраст более 80 лет и рак лёгкого являлись наиболее значимыми факторами риска развития поражения интерстиция [24]. По данным вышеупомянутого когортного исследования [24], средняя продолжительность времени от назначения препарата до появления симптомов гемцитабин-индуцированного ИЗЛ составила 65 дней. Медиана времени появления симптомов после последнего назначения составила 13 дней. [24]. Согласно другим данным, одышка развивалась в течение нескольких часов после инфузии у 10 % пациентов [25]. Имеются данные, что в случае гемцитабин-индуцированных ИЗЛ наиболее характерно развитие некардиогенного отёка лёгких, гиперсенситивного пневмонита (ГП), ИИП и ИЛФ [5, 17, 23].

EGFR-таргетная терапия / EGFR-targeted therapy

EGFR-таргетная терапия включает ингибиторы тирозинкиназ и моноклональные антитела к рецепторам EGFR. Данные препараты применяются в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), рака молочной железы, колоректального рака и опухолей других локализаций [26, 27].

Согласно литературным данным, распространённость ИЗЛ, индуцированных ингибиторами тирозинкиназ гефитинибом и эрлотинибом, составляет 1,2—1,6 % [27]. Риск поражения паренхимы лёгких при применении данной терапии выше, чем при использовании химиотерапии. Согласно литературе, распространённость ИЗЛ при применении гефитиниба в США составила 0,3 % [28]. На фоне приёма гефитиниба и эрлотиниба смертность достигает 22,8 % [29, 30]. По данным Gemma A [27], на фоне приёма иматиниба не наблюдалось летальных исходов вследствие поражения интерстиция.

Распространённость ИЗЛ, при применении моноклональных антител к рецепторам EGFR, составляет 1,3 % для панитумумаба и 1,2 % для цетуксимаба. Смертность при применении данных препаратов составила 41,6 и 51,3 % соответственно [26]. Таким образом, можно предположить, что течение пневмонита на фоне приёма препаратов из данной подгруппы является фульминантным [31]. Однако необходимо отметить, что большинство приведённых данных получено в Японии при исследовании азиатской популяции. Данные о применении этих препаратов у европеоидов ограничены, распространённость ЛИ ИЗЛ на фоне их применения в европейской популяции более низкая [28, 32]. Причины данных отличий остаются до конца не выясненными, возможно, они связаны с генетическими особенностями, более

частой распространённостью НМРЛ или факторами внешней среды [32].

Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ на фоне применения данных препаратов являлись НМРЛ, исходно существующие рестриктивные нарушения, курение и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [32].

При применении ингибиторов тирозинкиназ симптомы появлялись преимущественно в течение первых 4 недель после начала терапии [27, 33]. При применении моноклональных антител время появления симптомов ИЗЛ варьировало в широких пределах. По одним данным, медиана составляла 101 день, в диапазоне от 17 до 431 дня [33]. Согласно другим данным, медиана появления поражения лёгких составляла 113 дней, в диапазоне от 1 до 559 дней [34]. Однако необходимо отметить, что многие пациенты в данных работах получали и другие препараты, приём которых ассоциирован с развитием ЛИ ИЗЛ, что затрудняет оценку истинной распространённости и динамики протекания ИЗЛ, индуцированных именно препаратами данной группы. Рентгенологическими паттернами, наиболее характерными для ИЗЛ, возникающих при применении ЛС из данной группы, являются ИИП, ИЛФ, ГП и ОП [5, 35].

Jain A и соавт. [31] предлагают следующий подход к лечению ИЗЛ при применении EGFR-таргетной терапии. Для пневмонита 1-й стадии, то есть асимптомного, по классификации NCI CTCAE (National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events) [36] достаточно тщательного мониторинга состояния пациента и оценки рентгенологической картины в динамике. Для пневмонита 2-й стадии и выше (при появлении и прогрессировании кашля и одышки) рекомендовано прервать терапию и рассмотреть возможность смены анти-EGFR терапии после разрешения пневмонита.

Ингибиторы mTOR / mTOR inhibitors

Препараты из данной группы включают в себя сиролимус, темсиролимус, эверолимус. Ранее они использовались в терапии опухолей почки, нейроэндокринных опухолей, в настоящее время в основном применяются для профилактики отторжения трансплантата [37, 38].

В отличие от EGFR-таргетной терапии, рассматриваемой выше, данные о развитии ЛИ ИЗЛ на фоне их применения имеются не только про азиатскую популяцию, но и из европейских стран. С развитием лёгочной токсичности ассоциировано применение всех перечисленных препаратов данной группы [39–41]. По данным метаанализа применения эверолимуса у пациентов со злокачественными опухолями [40] распространённость ЛИ ИЗЛ составила 10,4 %, по другим данным доходила до 58 % [42]. Распространённость ИЗЛ, индуцированных сиролимусом и темсиролимусом, составляет около

9,5 % [43]. При применении эверолимуса отмечалось постепенное нарастание клинической симптоматики, медиана её появления составляла 108 дней [44]. Рентгенологические паттерны, наиболее характерные для поражения интерстиция при применении ЛС из данной группы — ИИП, ОП, ГП [5, 45].

Лечение ИЗЛ, вызванных назначением ингибиторов mTOR, также основано на стадии поражения по классификации NCI CTCAE [36]. Пневмонит 1-й стадии требует только наблюдения. Стадия 2а (умеренный кашель и одышка) диктует необходимость более пристального наблюдения и возможного снижения дозы. При более выраженных симптомах (стадия 2б) необходимо снижение дозы и назначение терапии глюкокортикостероидами (ГКС). На 3-й стадии (невозможность выполнения привычной активности или потребность в кислородотерапии) необходима немедленная отмена препарата, госпитализация и терапия ГКС [31]. У пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, ингибиторы mTOR должны быть отменены и последующее возобновление терапии ингибиторами mTOR не рекомендуется, так как рецидив пневмонита после повторного назначения препарата встречается часто [46, 47].

Ингибиторы конечных точек иммунного ответа / Immune checkpoint inhibitors

К данной группе препаратов относятся ингибиторы белка программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1 [PD-1]) и его лигандов (programmed cell death ligand 1,2 [PD-L1, PD-L2]) и антитела к цитотоксическому Т-лимфоцитарному антигену 4 (cytotoxic lymphocyte antigen protein 4 [CTLA-4]). Первая подгруппа включает в себя ниволумаб, пембролизумаб. Ко второй группе относятся авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб. Данные ЛС представляют из себя развивающуюся группу таргетных противоопухолевых препаратов, в настоящее время одобренных к применению в терапии меланомы, НМРЛ и лимфомы Ходжкина [48, 49].

Пневмотоксичность является довольно частой НЛР у данной группы ЛС. Распространённость ЛИ ИЗЛ составляет, по различным оценкам, от 1 до 14,5 % [50]. По сообщениям одних авторов, распространённость поражения лёгких, выраженность клинических проявлений со стороны дыхательной системы и смертность были выше в группе ингибиторов PD-1 по сравнению с ингибиторами PD-L1 [51]. Однако, по другим данным, частота возникновения ЛИ ИЗЛ не различалась в этих двух подгруппах [52]. Частота встречаемости ЛИ ИЗЛ на фоне препаратов данного класса была выше в группе НМРЛ по сравнению с опухолями других локализаций. Частота развития ЛИ ИЗЛ увеличивается при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1 [53]. Смертность оценивается, по разным данным, от 8 до 9,4 % [54]. Не было обна-

ружено связи с дозой препарата и продолжительностью терапии [51].

Симптомы, характерные для ЛИ ИЗЛ, проявлялись в диапазоне от 1 недели до 27,4 месяцев, во многих случаях — в течение 2 месяцев от начала терапии [53]. При этом у пациентов с раком лёгких симптомы появлялись статистически значимо раньше [55]. Выраженность клинических проявлений различалась от пациента к пациенту. В некоторых случаях развивалась выраженная дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции лёгких, а в других случаях после приёма ГКС было возможно возобновить приём ингибиторов PD-1, что привело к успешному лечению меланомы [56, 57]. Поражения лёгких проявляются такими рентгенологическими паттернами как ОП, ИИП, ГП [58].

Ввиду того, что терапия ингибиторами PD-1 и PD-L1 в настоящее время широко изучается и применяется в клинической практике, для лечения её побочных эффектов было создано отдельное руководство [59]. Согласно данному документу, каждому пациенту, принимающему ингибиторы конечных точек, при возникновении у него таких симптомов, как впервые возникший кашель, одышка, снижение сатурации, должна выполняться компьютерная томография (КТ). При обнаружении у него вышеупомянутых паттернов и исключения других причин поражения лёгких [7], рассматривается вопрос о лекарственной терапии. В лёгких и умеренно-выраженных случаях заболевания следует начать терапию преднизолоном в дозировке 1—2 мг/кг/сут или метилпреднизолоном в дозе 0,5—1 мг/кг/сут перорально. В случае тяжёлого течения ЛИ ИЗЛ перед началом иммуносупрессивной терапии следует выполнить бронхоскопию и анализ бронхоальвеолярного лаважа для исключения инфекционной этиологии поражения. В тяжёлых случаях пациента необходимо госпитализировать и назначить высокие дозы ГКС (метилпреднизолон в дозе 2—4 мг/кг/сут). Возможно также рассмотреть дополнительную иммуносупрессивную терапию такими ЛС, как микофенолата мофетил, циклофосфамид или инфликсимаб [59].

Необходимо также отметить, что у ИЗЛ, индуцированных ингибиторами конечных точек, имеется особенность, отличающая их от поражений, вызванных другими группами препаратов. Имеются данные о рецидиве ИЗЛ после успешного завершения курса терапии ГКС в условиях, когда ингибиторы PD-1 и PD-L1, равно как и другие препараты, не назначались [57]. Рецидив ИЗЛ также был более тяжёлым, чем первый случай. У одного из пациентов с лимфомой наблюдалось два рецидива после успешного курса ГКС и без возобновления терапии ингибиторами PD-1 и PD-L1. Каждый из этих рецидивов был более выражен, чем предыдущее проявление поражения лёгких [55]. Данный феномен не описан для препаратов из других групп ЛС, следовательно, в

данном случае патогенез возникновения ЛИ ИЗЛ является до конца неясным и более многофакторным, чем в прочих случаях. После умеренных и тяжёлых случаев поражения ЛИ ИЗЛ не следует возобновлять терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1 [56].

Кармустин / Carmustine

Кармустин является алкилирующим средством, производным нитрозомочевина. Показаниями к его применению являются меланома, злокачественные образования нервной системы, лимфома Ходжкина [60]. Распространённость ИЗЛ, индуцированных кармустином, составляет 16—64 % [61]. Поражение происходит путём цитотоксического механизма: гиперплазия, дисплазия пневмоцитов 2-го типа, пролиферация фибробластов [12].

Факторами риска поражения являются женский пол, возраст меньше семи лет и, вероятно, доза препарата [62—64]. Данные о конкретной дозе, являющейся фактором риска развития ЛИ ИЗЛ, противоречивы. Так, по данным *Mark N и соавт.* [12], у трети пациентов, получавших кармустин в дозе >525 мг/м², развивалось тяжёлое, прогрессирующее поражение лёгких. Однако, по данным *Phillips GL и соавт.* [65], поражения лёгких не возникало при использовании кармустина в дозе >1000 мг/м². Однако по другим данным корреляция между дозировкой кармустина и риском развития поражения лёгких отсутствует [66].

Дебют заболевания может быть как fulminantным — в течение нескольких дней, так и проявляться спустя месяцы и годы после экспозиции, что встречается наиболее часто [67]. Рентгенологическими паттернами, характерными для кармустин-индуцированных ИЗЛ, являются ИЛФ, ИИП, некардиогенный отёк лёгких, идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония [5].

При умеренной симптоматике показано динамическое наблюдение, при выраженной — терапия ГКС. ГКС рекомендовано назначать по следующей схеме: преднизолон 60 мг — 2 р/сут. 10 дней, далее 30 мг/сут. 7 дней, с постепенным снижением дозы до полной отмены. ГКС являются эффективным методом терапии кармустин-индуцированных ИЗЛ [68].

Ритуксимаб / Rituximab

Ритуксимаб является антителом к CD-20 антигену. Применяется в терапии неходжкинских лимфом, при ревматоидном артрите (РА) [69]. Распространённость ритуксимаб-индуцированных ИЗЛ составляет 3,7—10 %, смертность оценивается на уровне 18—37,5 % [70—72].

Клиническая картина проявлялась через 2 недели после последней инфузии. Симптомы успешно купировались после терапии ГКС, рецидива ИЗЛ после повторного назначения ритуксимаба не наблюдалось [70]. Рентгенологическими паттернами, наиболее характерными для ритуксимаб-индуцированных

ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ, десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) [73].

Во избежание рецидива рекомендуется продленная терапия ГКС, а не болюсное введение, — метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы [70].

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) / Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

БМАРП также являются одной из ведущих групп препаратов-индукторов ЛИ ИЗЛ. К препаратам, рассматриваемым в контексте ЛИ ИЗЛ, относят БПВП — метотрексат, лефлуномид, и ГИБП — инфликсимаб, ритуксимаб (рассмотрен выше) и тоцилизумаб [74]. Однако следует отметить, что ИЗЛ могут быть следствием собственно РА, что затрудняет оценку этиологического фактора поражения лёгких у данной группы пациентов. БМАРП могут как вызывать ранее не наблюдаемое поражение лёгких, так и усугублять уже существующее на фоне основного заболевания [75]. Кроме того, дифференциальная диагностика ИЗЛ в данном случае может быть затруднена и по той причине, что препараты из этой группы могут приводить к оппортунистическим инфекциям, которые являются одним из компонентов дифференциального диагноза ЛИ ИЗЛ [7].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) / Basic anti-inflammatory drugs (BAID)

Метотрексат / Methotrexate

Метотрексат является одним из основных противовоспалительных препаратов для лечения РА. Кроме того, данный препарат применяется для лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Представляет собой антиметаболит, ингибитор дигидрофолатредуктазы [76]. Данные о распространённости ИЗЛ на фоне применения метотрексата разнятся по причинам, указанным выше, в среднем она оценивается в 0,06—14 % [77]. Смертность достигает 17,6 % [78].

Клиническая картина варьирует как по времени проявления, так и по степени выраженности симптомов, не зависит от дозы ЛС [79—81]. Согласно одним данным, в половине всех случаев появление симптоматики происходило в течение 32 недель с момента начала терапии [82]. По другим данным, медиана времени появления симптомов составляла 23 дня (в диапазоне от 3 до 112 дней) [83]. Рентгенологическими паттернами, характерными для метотрексат-индуцированных ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ, пневмония Леффлера [17].

Для лечения метотрексат-индуцированных ИЗЛ, помимо стандартных подходов [7] может быть эффективен циклофосфамид [84]. Имеются сообщения

о том, что в случае развития ИЗЛ на фоне приёма метотрексата для достижения ремиссии РА без ухудшения течения ИЗЛ возможно использование другого БМАРП — тоцилизумаба [85].

Однако при обсуждении вопроса о метотрексат-индуцированных ИЗЛ необходимо отметить следующий важный момент. В метаанализах, рассматривающих метотрексат-индуцированное поражение интерстиция, проведённых после 2002 г., не было указаний на новые случаи их развития [86]. В настоящее время ставится под сомнение тот факт, что имеется связь между приёмом данного препарата и развитием ЛИ ИЗЛ. В систематическом обзоре 2021 года [87] авторы делают вывод о том, что доказательная база, подтверждающая связь между приёмом метотрексата и развитием ИЗЛ, является слабой. Против наличия данной связи имеются более сильные доказательства [87]. По результатам Датского популяционного регистра [88], включающего в себя 30,512 пациентов с РА, риск развития ИЗЛ в группе пациентов, получавших терапию метотрексатом, не был увеличен по сравнению с другими схемами лечения. Похожий вывод приведён и в недавнем исследовании *Juge RA и соавт.* [89]: приём метотрексата не ассоциирован с увеличением риска ИЗЛ.

Более того, в настоящее время имеется гипотеза о том, что существует обратная зависимость между приёмом метотрексата и развитием ИЗЛ. Это подтверждается, в частности, результатами упомянутого выше исследования *Juge RA и соавт.* [89]: авторы наблюдали более позднее развитие ИЗЛ у пациентов с РА, которые получали метотрексат. Вывод о возможной защитной роли метотрексата в развитии ИЗЛ у пациентов с РА делают и авторы многоцентрового исследования в Великобритании [90]. По-видимому, это объясняется лучшим контролем активности РА на фоне терапии метотрексатом, по сравнению с другими ЛС [90]. Кроме того, как по результатам систематического обзора, упомянутого выше, так и по результатам других исследований, метотрексат улучшал выживаемость пациентов с ИЗЛ на фоне РА [87, 91]. Данные результаты авторы объясняют противовоспалительным действием метотрексата. Причину такой смены парадигмы в отношении метотрексата и ИЗЛ у пациентов с РА авторы видят в предвзятости авторов более ранних исследований, исторически сложившейся переоценке риска, отсутствии систематической оценки поражения лёгких с помощью КТ [86, 89]. Таким образом, авторы надеются, что их работы приведут к тому, что терапия метотрексатом будет продолжена у большего числа пациентов, у которых найдено фибрирование лёгочной ткани. Однако не следует забывать и о других побочных эффектах данного ЛС на лёгочную ткань, таких как пневмонит и инфекционные осложнения [87].

Лефлуномид / *Leflunomide*

Лефлуномид является одним из БМАРП, представляет собой ингибитор синтеза пиримидинов [92]. Как и в случае с EGFR-таргетной терапией, большинство данных о лефлуномид-индуцированных ИЗЛ приведены авторами из Японии. Распространённость индуцированного интерстициального поражения лёгких составляет 1,2 %, ухудшение течения существовавшего ИЗЛ — 5,7 % [93]. Смертность достигает от 19 до 41 % [94, 95]. Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ являлись использование нагрузочной дозы, низкая масса тела, существовавшее ранее ИЗЛ и сопутствующая терапия метотрексатом [93, 95, 96]. При учёте данных факторов риска (избегании нагрузочной дозы, использование с осторожностью у пациентов с низкой массой тела и т. д.) распространённость лефлуномид-индуцированных ИЗЛ снизилась до 0,63 % [93]. Согласно систематическому обзору, в большинстве случаев симптомы лефлуномид-индуцированных ИЗЛ появляются в течение в течение трёх месяцев после начала терапии лефлуномидом, продолжаются в течение недели или менее с момента появления [96]. Поражение лёгких может быть представлено ИИП, ГП и ОП [5]. Для терапии острой токсичности следует рассмотреть средства, связывающие данный препарат в кишечнике, такие как активированный уголь или колестирамин [96]. Однако в метаанализе *Conway R и соавт.* [97] частота НЛР со стороны лёгких при применении лефлуномида статистически значимо не отличалась от группы контроля.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) / *genetic engineering biological agents (GEBA)*

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) / *tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors*

Сообщается, что приём почти всех препаратов из группы ГИБП ассоциирован с увеличением риска развития лёгочной токсичности, однако, с другой стороны, описана и их способность улучшать функцию лёгких и стабилизировать симптомы со стороны дыхательной системы [75, 98, 99].

Связь между ингибиторами ФНО α , такими, как инфликсимаб, и повышенным риском развития ЛИ ИЗЛ окончательно не установлена. С одной стороны, имеются данные об увеличении частоты лёгочной токсичности на фоне приёма ФНО α у пациентов с РА [75]. Данная НЛР является редкой и встречается с частотой около 1 % [75]. Имеются также сообщения, о том, что иФНО α индуцируют ИЗЛ у пациентов с другими заболеваниями, такими как язвенный колит и анкилозирующий спондилит [100, 101]. Сообщается, что смертность достигает 35,5 % [75]. На фоне приёма инфликсимаба описано появление таких рентгенологических паттернов как ИИП, ОП, ГП, ИЛФ [5]. Отмена приёма препарата приводила к улучшению сим-

птоматики [102]. Однако имеются и данные о том, что иФНО α могут, возможно, стабилизировать течение фиброзирования лёгких. Имеются данные о нескольких пациентах, у которых наблюдалось улучшение или отсутствие прогрессирования заболевания на основании клинической картины, функциональных показателей и данных КТ [75]. Данное противоречие может объясняться тем, что, согласно экспериментальным данным, ФНО α может иметь как фибротическое, так и антифибротическое действие. С одной стороны, он может усиливать противофибротические процессы путём ограничения воспаления, обусловленного апоптозом, и отсутствие ФНО α может приводить к ухудшению процессов фиброзирования [103]. Таким образом, когда ФНО α заблокирован, не происходит апоптоза, воспалительные клетки персистируют в легких, что приводит к ИЗЛ. ФНО α может также ингибировать пролиферацию фибробластов [104]. С другой стороны, данный белок может оказывать профибротический эффект путём активации киназных путей в фибробластах [105]. Таким образом, дисбаланс между данными двумя механизмами может как запускать процессы фиброзирования, так и стабилизировать течение ИЗЛ. Следовательно, оценка влияния ингибиторов ФНО α на ИЗЛ является чрезвычайно сложной ввиду многообразия патогенетических механизмов, патофизиологического и клинического перекреста между ЛИ ИЗЛ и ИЗЛ, обусловленным РА, отсутствия чётких данных доказательной медицины.

Антитела к рецептору ИЛ-6 / *Anti-IL-6 receptor antibodies*

Влияние тоцилизумаба, антитела к рецептору ИЛ-6, на развитие ИЗЛ также является сложным, до конца не выясненным и противоречивым. Как и на фоне приёма инфликсимаба, может происходить ухудшение течения ИЗЛ. Но на фоне приёма тоцилизумаба может наблюдаться стабилизация или даже улучшение ИЗЛ [106]. Для более точной оценки взаимосвязи препаратов данной группы с повышенным риском развития ЛИ ИЗЛ необходимы дальнейшие исследования.

Прочие препараты / *Other drugs*

Амиодарон / *Amiodarone*

Амиодарон представляет собой антиаритмический препарат III класса. Широко используется для лечения и профилактики желудочковых аритмий, наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий [107, 108].

Препарат содержит в своей молекуле йод, что приводит к его накоплению в различных органах, включая лёгкие. Кроме того, амиодарон является жирорастворимым и накапливается в жировой ткани и хорошо перфузируемых органах, таких как

лёгкие, печень. Данное свойство амиодарона считают основной причиной развития многих его НЛР, в том числе поражения лёгких [109]. Большой объём распределения обуславливает отсроченное действие и длительный, до 6 месяцев, период полувыведения [10].

Амиодарон, согласно регистрам, является наиболее частой причиной ИЗЛ [3]. Распространённость поражения лёгких на фоне приёма амиодарона составляет 1,2—8,8 %, смертность — 3—37 % [2].

Факторами риска амиодарон-индуцированного поражения лёгких являются доза препарата — риск увеличивается с увеличением дозы. Лучшая корреляция обнаружена с общей кумулятивной, нежели с суточной дозой [110]. Однако другие авторы [111, 112] утверждают, что, вероятно, не существует безопасной дозы препарата и поражение лёгких наблюдается даже при использовании амиодарона в дозе 200 мг/сут. Другими факторами риска являются: мужской пол, пожилой возраст, существующее заболевание бронхолёгочной системы, терапия кислородом в высоких концентрациях [113].

Патофизиологический механизм ИЗЛ на фоне приёма амиодарона является смешанным. Препарат вызывает поражения интерстиция как путём прямого цитотоксического действия, так и посредством иммунного механизма [114]. Прямое действие обусловлено продукцией токсичных форм кислорода, и индуцированием фосфолипидоза [114]. При гистологическом исследовании наблюдается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, интерстициальный фиброз, накопление пенистых клеток в альвеолах [115]. Также возможен иммунный механизм поражения — активация иммунокомпетентных клеток и каскад иммунных реакций [115].

Клиническая картина поражения лёгких, вызванного амиодароном, не имеет патогномоничных особенностей и не отличается от таковой при прочих ЛИ ИЗЛ [7].

Центральное место в диагностике амиодарон-индуцированных ИЗЛ занимает рентгенологическое исследование грудной клетки. При рентгенографии наблюдается неоднородная или диффузная инфильтрация, обычно двусторонняя. Часто поражается правое лёгкое, особенно его верхняя доля [116]. На КТ можно увидеть более обширное поражение, чем на рентгеновском снимке. Также характерно двустороннее поражение, однако на ранних стадиях может обнаруживаться симптом матового стекла в периферических участках. Типичными находками также являются утолщение плевры, тракционные бронхоэктазы [17]. В целом, по данным литературы [2] и базы The Drug-Induced Respiratory Disease Website (www.pneumotox.com) [5] рентгенологическими паттернами, характерными для амиодарон-индуцированных ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ и эозинофильная пневмония (ЭП).

Подходы к лечению амиодарон-индуцированных ИЗЛ не отличаются от таковых при остальных ИЗЛ [7]. Однако в данном случае существуют некоторые особенности терапии ЛИ ИЗЛ. В связи с накоплением амиодарона клиническая симптоматика может регрессировать медленно или даже ухудшаться после отмены препарата [116]. Пациенты с ожирением более склонны к рецидивам из-за накопления амиодарона в жировой ткани. Рекомендуемая продолжительность терапии ГКС — 12 месяцев, при ранней её отмене может произойти рецидив ИЗЛ [117]. В тяжёлых случаях поражения лёгких возможно изменение подходов к лечению основного заболевания. При частых рецидивах желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков и невозможности приёма амиодарона рекомендуется длительный приём фенитоина [108]. При развитии ИЗЛ у пациентов с фибрилляцией предсердий возможна абляция ФП, а при её невозможности или неэффективности — абляция атриовентрикулярного узла [107]. Однако в случае эффективности амиодарона в лечении рефрактерных аритмий пациентам необходимо продолжение терапии [113].

Прогноз амиодарон-индуцированных ИЗЛ относительно благоприятный, однако далеко зашедшие случаи поражения интерстиция могут быть необратимы или даже фатальны [116].

На данный момент отсутствуют эффективные методы профилактики амиодарон-индуцированных ИЗЛ. Перед началом терапии и в случае подозрения на поражение лёгких рекомендуется выполнение рентгенографии и функциональных тестов. При длительной терапии — предлагается ежегодное проведение рентгенографии [118, 119].

Статины / Statins

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) широко используются для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с ИЛФ распространённость статин-индуцированных поражений составляет, по различным оценкам, от 0,01 до 0,4 % [120, 121]. В компьютеризированной информационной базе данных Система отчётности Food and Drug Administration (FDA) о нежелательных явлениях (The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) имеется более 160 случаев статин-индуцированных ИЗЛ [122]. На данный момент неясно, почему при приёме статинов миллионами пациентов поражение лёгких наблюдалось в таком малом числе случаев. Возможно, поражение лёгких является генетически обусловленным, возникает под действием неизвестных факторов, либо является случайным проявлением идиопатического фиброза легких у пациента, принимавшего статины. ИЗЛ не зависит от конкретного препарата и наблюдалось на фоне приёма правастатина, симвастатина, аторвастатина, розувастатина [121].

Механизм статин-индуцированных ИЗЛ достоверно неизвестен [121]. Некоторые авторы предполагают, что возможный токсический эффект обусловлен ингибированием фосфолипаз, как часть эффекта статинов на метаболизм липидов [123]. Как упоминалось ранее, индукцией фосфолипидоза частично также объясняется токсический эффект амиодарона. Это сходство объясняется амфифильной структурой данных препаратов [124, 125].

Статин-индуцированные ИЗЛ могут проявляться спустя месяцы и годы после терапии [121]. Медиана появления симптоматики составляла 61 месяц. Возможен рецидив ИЗЛ после перехода на другой статин [120]. Описаны такие рентгенологические паттерны как ИИП, ГП, ОП, ИЛФ, ИНИП [5].

Отмена препарата улучшает симптомы и может полностью их купировать [126, 127]. Если этого не произошло после отмены статина, то возможно назначение ГКС и иммуносупрессантов, однако данная терапия была эффективна только у части пациентов [128]. Разница в ответе на терапию может быть обусловлена различной степенью поражения лёгких — ранняя стадия может быть полностью обратима.

При обсуждении возможной взаимосвязи между приёмом статинов и развитием поражения лёгких особого внимания заслуживают результаты Датского популяционного исследования [129]: у пациентов с ИЗЛ, принимавших статины, снижалась смертность от всех причин. Возможно, это связано с их плеiotропным действием — противовоспалительным и противофибротическим, которое реализуется посредством ингибирования трансформирующий фактор роста бета-1, обладающего фиброгенным действием [130].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что данные в отношении влияния статинов на риск развития ЛИ ИЗЛ малочисленны и противоречивы. Несмотря на это необходимо помнить о возможности развития такой НЛР на фоне их приёма. Необходимы дальнейшие исследования для более точной

оценки влияния статинов на ИЗЛ, механизма их развития и подходов к терапии. Совершенствование методов фармакогенетики может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых на фоне терапии статинами возможно развитие данной НЛР.

Заключение / Conclusion

ИЗЛ играют важную роль в клинической практике, являясь одной из основных причин дыхательной недостаточности. Возможности консервативной терапии ИЗЛ недостаточно изучены, в связи с чем имеет большое значение оценка модифицируемых этиологических факторов риска ИЗЛ. Одними из причин развития ИЗЛ, которое можно рано диагностировать и/или предотвратить, является токсическое действие некоторых ЛС. ЛИ ИЗЛ чаще всего встречаются на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и амиодарона. Практикующим врачам важно знать о ЛС, использование которых может быть ассоциировано с лекарственно-индуцированными поражениями лёгких для профилактики, ранней диагностики и, следовательно, более эффективного лечения. Несмотря на весьма противоречивые данные о взаимосвязи ИЗЛ с приёмом генно-инженерных биологических препаратов, а также статинов, в случае применения данных ЛС необходимо тщательно оценивать клинические проявления со стороны дыхательной системы. Такая настороженность будет способствовать эффективной профилактике и снижению числа случаев необратимого поражения лёгких.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Остроумова Ольга Дмитриевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н. профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ostroumova Olga D.

Corresponding author

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Листратов Александр Иванович

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0401-1132

ординатор 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Кочетков Алексей Иванович

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN-код: 9212-6010.

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Listratov Alexander I.

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0401-1132

1-year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Kochetkov Alexey I.

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN code: 9212-6010.

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. — by Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. *Intern Med J*. 2008;38(12):932-932. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x.
2. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356. doi: 10.3390/jcm7100356.
3. Roelands M, Demedts M, Callebaut W, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in Flanders: Registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clinica Belgica*. 1995;50(5):260-8. doi: 10.1080/17843286.1995.11718459.
4. Deidda A, Pisanu C, Micheletto L, et al. Interstitial lung disease induced by fluoxetine: Systematic review of literature and analysis of Vigibase, Eudravigilance and a national pharmacovigilance database. *Pharmacol Res*. 2017;120:294-301. doi:10.1016/j.phrs.2017.04.010.
5. Открытая база данных: Camus P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
6. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Блеомин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_254.htm
7. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp: 431-449.
8. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. *Cancer*. 1973;31(4):903-14. doi: 10.1002/1097-0142(197304)31:4<903::aid-cnrcr2820310422>3.0.co;2-n.
9. Delaney N, Pécuchet N, Fabre E, et al. Bleomycin-Induced Pneumonitis in the Treatment of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(9):1593-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000530.
10. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260-271. doi: 10.1053/j.semmp.2018.03.002.
11. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91-6. doi: 10.1093/annonc/mdg020.
12. www.pulmonologyadvisor.com [Internet]. Mark N, Coruh B. Chemotherapy-Related Drug-Induced Lung Injury. [cited 2021 May 5].
13. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1061-6. doi:10.1038/bjc.1998.628.
14. Stemmer SM, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. High-dose paclitaxel, cyclophosphamide, and cisplatin with autologous hematopoietic progenitor-cell support: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1463-72. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1463.
15. Reinert T, Baldotto CS, Nunes FA, Scheliga AA. Bleomycin-induced lung injury. *J Cancer Res*. 2013;480608:9. doi: 10.1155/2013/480608.
16. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol*. 2015;170(2):179-84. doi: 10.1111/bjh.13419.
17. Distefano G, Fanzone L, Palermo M, et al. HRCT Patterns of Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):244. doi: 10.3390/diagnostics10040244.
18. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
19. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Гемцитабин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2071.htm
20. Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, O'Reilly EM. Gemcitabine-Related Pneumonitis in Pancreas Adenocarcinoma—An Infrequent Event: Elucidation of Risk Factors and Management Implications. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):24-31. doi: 10.1016/j.clcc.2015.08.003.
21. Yang ZY, Yuan JQ, Di MY, et al. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e57528. doi: 10.1371/journal.pone.0057528.
22. Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1961-72. doi: 10.2147/DDDT.S105442.
23. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist*. 2013;18(4):454-9. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0248.
24. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology*. 2016;21(2):338-43. doi: 10.1111/resp.12665.
25. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-38. doi: 10.1378/chest.07-0851.
26. Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1063-71. doi: 10.1007/s10147-015-0834-3.

27. Gemma A, Kudoh S, Ando M, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550.
28. Sumpter K, Harper-Wynne C, O'Brien M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lung Cancer* 2004;43(3):3678. doi:10.1016/j.lungcan.2003.09.016.
29. Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer*. 2014;83(2):231-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.016.
30. Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother*. 2015;27(1):40-51. doi: 10.1179/1973947814Y.00000000189.
31. Jain A, Shannon V, Sheshadri A. Pneumonitis after precision oncology therapies: A concise review. *J Immunother Precis Oncol*. 2018;1(1):26-37. doi:10.4103/JIPO.JIPO_9_18.
32. Peerzada MM, Spiro TP, Daw HA. Pulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(11):824-36.
33. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al.; Japan Thoracic Radiology Group. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1348-57. doi: 10.1164/rccm.200710-1501OC.
34. Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, et al. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(3):214-23. doi: 10.1093/jcco/hyt196.
35. Masahiro E, Johkoh T, Kimura K, Nobuyuki Y. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: Multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung cancer*.2006;52(2):135-40. doi:10.1016/j.lungcan.2006.02.002.
36. Ctep.cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [cited 2021 May 5]. Available from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
37. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Сиролimus [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3079.htm
38. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Эверолимус [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3522.htm
39. White DA, Camus P, Endo M, et al. Noninfectious Pneumonitis after Everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):396-403. doi: 10.1164/rccm.200911-1720OC.
40. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, et al. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*. 2012;51(7):873-9. doi: 10.3109/0284186X.2012.705019.
41. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1750-6. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2235.
42. Nishino M, Boswell EN, Hatabu H, et al. Drug-Related Pneumonitis During Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy: Radiographic Pattern-Based Approach in Waldenström Macroglobulinemia as a Paradigm. *Oncologist*. 2015;20(9):1077-83. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0033.
43. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: Clinical characteristics, risk factors and outcome—A single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3631-7. doi: 10.1093/ndt/gfm420.
44. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci*. 2016;107(12):1830-1836. doi: 10.1111/cas.13087.
45. Duran I, Siu LL, Oza AM, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer*. 2006;42(12):1875-80. doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.015.
46. Albiges L, Chamming's F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(8):1943-1953. doi: 10.1093/annonc/mds115.
47. Willemssen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2312-21. doi: 10.1002/ijc.29887.
48. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Ниволумаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6773.htm
49. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Авелумаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7047.htm
50. Okada N, Matsuoka R, Sakurada T, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):13773. doi:10.1038/s41598-020-70743-2.
51. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-281. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
52. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
53. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
54. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700050. doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
55. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6051-6060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.
56. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373(3):288-90. doi: 10.1056/NEJMc1505197.
57. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):289-93. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0267.
58. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, Ramaiya NH. Drug-Related Pneumonitis in the Era of Precision Cancer Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:PO.17.00026. doi: 10.1200/PO.17.00026.
59. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1346-1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051.
60. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Кармустин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1929.htm
61. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(3):309-13. doi: 10.1038/sj.bmt.1702154.
62. Schmitz N, Diehl V. Carmustine and the lungs. *Lancet*. 1997;349(9067):1712-3. doi: 10.1016/s0140-6736(05)62951-0.
63. Aronin PA, Mahaley MS Jr, Rudnick SA, et al. Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors. *N Engl J Med*. 1980;303(4):183-8. doi: 10.1056/NEJM198007243030403.
64. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, et al. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med*. 1990;323(6):378-82. doi: 10.1056/NEJM199008093230604.
65. Phillips GL, Fay JW, Herzig GP, et al. Intensive 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) autologous bone marrow transplantation therapy of refractory cancer: a preliminary report. *Exp Hematol*. 1979;7 Suppl 5:372-83.
66. Durant JR, Norgard MJ, Murad TM, et al. Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU). *Ann Intern Med*. 1979;90(2):191-4. doi: 10.7326/0003-4819-90-2-191.
67. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):565-73. doi: 10.1164/ajrccm.157.2.9705072.
68. Chap L, Shpiner R, Levine M, et al. Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(12):1063-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1701028.
69. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России.

Ритуксимаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm

70. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*. 2010;35(3):681-7. doi: 10.1183/09031936.00080209.

71. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289.

72. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916-9. doi: 10.1002/ajh.20910.

73. Zayen A, Rais H, Rifi H, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):318-20. doi: 10.1159/000327681.

74. rheumatolog.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Минздрав России, Ассоциация ревматологов России. Пересмотр 2018 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://media/2018/07/18/clinrec_rheumart.pdf

75. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005.

76. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Метотрекат [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm

77. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.

78. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):388-95. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.007.

79. Drosos AA, Psychos D, Andonopoulos AP, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A two year prospective follow-up. *Clin Rheumatol*. 1990;9(3):333-41. doi: 10.1007/BF02114393.

80. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):356-64. doi: 10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00003.

81. Sharma A, Provenza D, McKusick A, Kaplan MM. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994;107(1):266-70. doi: 10.1016/0016-5085(94)90085-x.

82. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373-81. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15b25.x.

83. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1829-37. doi: 10.1002/art.1780401016.

84. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, et al. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(3):355-8.

85. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):64-72. doi: 10.1177/1753465816668780.

86. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12. doi: 10.1002/art.38322.

87. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1055-1064. doi: 10.1007/s00296-020-04773-4.

88. Ibftel EH, Jacobsen RK, Kopp TI, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327.

89. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020.

90. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.

91. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5.

92. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Лефлуноמיד. [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm

93. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1069-72. doi: 10.1093/rheumatology/kep052.

94. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1065-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep050.

95. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et al; Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1265-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep227.

96. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(3):167-76.

97. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-60. doi: 10.3899/jrheum.150674.

98. Olivas-Flores EM, Bonilla-Lara D, Gamez-Nava JJ, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and therapeutics. *World J Rheumatol*. 2015;5(1):1-22. doi: 10.5499/wjr.v5.i1.1.

99. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(5):284-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.197.

100. Sen S, Peltz C, Jordan K, Boes TJ. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):75-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824c07e8.

101. Wiener CM, Muse VV, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 33-2008. A 63-year-old woman with dyspnea on exertion. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1823-32. doi: 10.1056/NEJMcp0806979.

102. Taki H, Kawagishi Y, Shinoda K, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):275-6. doi: 10.1007/s00296-009-0931-6.

103. Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol*. 2003;170(1):567-74. doi: 10.4049/jimmunol.170.1.567.

104. Elias JA. Tumor necrosis factor interacts with interleukin-1 and interferons to inhibit fibroblast proliferation via fibroblast prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):652-8. doi: 10.1164/ajrccm/138.3.652.

105. Sullivan DE, Ferris M, Nguyen H, et al. TNF-alpha induces TGF-beta1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1866-76. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00647.x.

106. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082.

107. scardio.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Минздрав России, Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. Пересмотр 2020 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf

108. scardio.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Минздрав России, Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов

России»; Общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии. Пересмотр 2020 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR.pdf

109. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312-22. doi: 10.1001/jama.298.11.1312.

110. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):462-9. doi: 10.7326/0003-4819-101-4-462.

111. Polkey MI, Wilson PO, Rees PJ. Amiodarone pneumonitis: no safe dose. *Respir Med*. 1995;89(3):233-5. doi: 10.1016/0954-6111(95)90254-6.

112. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest*. 2003;123(2):646-51. doi: 10.1378/chest.123.2.646.

113. Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):65-75. doi: 10.1016/S0272-5231(03)00144-8.

114. Jessurun GA, Crijns HJ. Amiodarone pulmonary toxicity. *BMJ*. 1997;314(7081):619-20. doi: 10.1136/bmj.314.7081.619.

115. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med*. 1982;97(6):839-45. doi: 10.7326/0003-4819-97-6-839.

116. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009;16(2):43-8. doi: 10.1155/2009/282540.

117. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern Med*. 2006;45(22):1303-7. doi: 10.2169/internalmedicine.45.1800.

118. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can J Cardiol*. 2000;16(11):1435-40.

119. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al; Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1250-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.020.

120. Lalic K, Trkanjec JT, Šimic M, Tudoric N. Statin-induced lung diseases. *Eur Respir J*. 2006;48:abstr. PA834. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.

121. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest*. 2008;134(4):824-30. doi: 10.1378/chest.08-0943.

122. open.fda.gov [Internet]. FDA Adverse Event Reporting System [cited 2021 May 4]. Available from: <https://open.fda.gov/data/faers/>

123. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, Devouassoux G. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19(3):577-80. doi: 10.1183/09031936.02.00258802.

124. Lüllmann H, Lüllmann-Rauch R, Wassermann O. Drug-induced phospholipidoses. II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1975;4(2):185-218. doi: 10.1080/10408447509164014.

125. Seiler KU, Wassermann O. Drug-induced phospholipidosis. II. Alterations in the phospholipid pattern of organs from mice, rats and guinea-pigs after chronic treatment with chlorphentermine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1975;288(2-3):261-8. doi: 10.1007/BF00500531.

126. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ, et al. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest*. 1999;115(3):886-9. doi: 10.1378/chest.115.3.886.

127. Liscoët-Loheac N, André N, Couturaud F, et al. Hypersensitivity pneumonitis in a patient taking pravastatin. *Rev Mal Respir*. 2001;18(4 Pt 1):426-8.

128. Veyrac G, Cellerin L, Joliet P. Un cas de pneumopathie interstitielle rapporté sous atorvastatine (Tahor): synthèse des cas publiés sous statins. *Thérapie*. 2006;61(1):57-67. [A case of interstitial lung disease with atorvastatin (Tahor) and a review of the literature about these effects observed under statins (in French).] doi: 10.2515/therapie.2006017.

129. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin Use Is Associated with Reduced Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140571. doi: 10.1371/journal.pone.0140571.

130. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*. 2006;61(8):729-34. doi: 10.1136/thx.2005.057976.

Поступила: 20.05.2021

Принята к публикации: 01.07.2021

Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Сычёв Д. А.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}, Переверзев А. П.¹, Кочетков А. И.¹,
Остроумова Т. М.², Эбзеева Е. Ю.¹, Клепикова М. В.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Вопрос подбора рациональной и безопасной лекарственной терапии был и остаётся актуальным для специалистов практического здравоохранения. Так, частота госпитализаций в связи с развитием осложнений фармако-терапии с 2000 по 2015 гг. оценивалась в 6,3 (3,3—11,0 %) для развитых стран и 5,5 % (1,1—16,9 %) для развивающихся государств. Известно, что приём алкоголя является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др., однако многие врачи уделяют недостаточно внимания тому факту, что многие лекарственные средства, например, бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, бензодиазепины, антагонисты кальция при одновременном употреблении с алкоголем, могут вступать во взаимодействие с ним и, тем самым, риски развития нежелательных реакций повышаются. Различают 2 основных типа взаимодействий между алкоголем и ЛС: фармакокинетические (на уровне абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации) и фармакодинамические (на уровне эффектов и рецепторов). Так, на фоне одновременного приёма алкоголя и парацетамола усиливается образование токсических метаболитов на фоне индукции изоферментов цитохрома P450 алкоголем; снижение пресистемной элиминации и стимуляция метаболизма трициклических антидепрессантов; увеличение элиминации имипрамина и дезипрамина у пациентов с хроническим алкоголизмом после проведения дезинтоксикационной терапии и так далее. В данной статье авторами проведён анализ и систематизация данных открытых литературных источников с целью информирования специалистов практического здравоохранения о возможных рисках, обусловленных взаимодействием алкоголя и ЛС различных фармакологических групп.

Ключевые слова: лекарственные средства; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; алкоголь; взаимодействия

Для цитирования:

Сычёв Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Клепикова М.В. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):52-66. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-52-66>

Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases

Sychev DA¹, Ostroumova OD^{1,2}, Pereverzev AP¹, Kochetkov AI¹, Ostroumova TM², Ebzeeva EYu¹, Klepikova MV¹

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Abstract. Administration of a rational and safe drug therapy is one of the most challenging issues for healthcare professionals. The frequency of hospitalizations due to the adverse drug reactions in the years 2000 — 2015 was estimated at 6.3 (3.3—11.0 %) for developed countries and 5.5 % (1.1—16.9 %) for developing countries. It is known that alcohol intake is a risk factor for many socially significant diseases, including arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, etc., however, many doctors pay insufficient attention to the fact that many drugs, for example, beta-blockers, antidepressants, benzodiazepines, calcium antagonists, can interact with alcohol when consumed simultaneously and, thus, increase the risks of adverse drug reactions. There are 2 main types of interactions between alcohol and drugs: pharmacokinetic (at the stage of absorption, distribution, metabolism and elimination) and pharmacodynamic (at the stage of effects and receptors). For example: the simultaneous intake of alcohol and paracetamol leads to the formation of toxic metabolites due to the induction of cytochrome P450 isoenzymes by alcohol. Another example is decrease in presystemic elimination and stimulation of the metabolism of tricyclic antidepressants; an increase in the elimination of imipramine and desipramine in patients with chronic alcoholism after detoxification therapy, and so on. In this article, the authors analyzed and systematized data from open literature sources in order to inform health care professionals about the possible risks associated with the interaction of alcohol and drugs and various pharmacological groups.

Keywords: drugs; safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; alcohol; interactions

For citation:

Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Ebzeeva EYu, Klepikova MV. Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):52-66. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-52-66>

Введение / Introduction

Вопрос подбора рациональной и безопасной лекарственной терапии был и остаётся актуальным для специалистов практического здравоохранения. Так, по данным ряда авторов [1, 2], частота госпитализаций в связи с развитием осложнений фармакотерапии с 2000 по 2015 гг. оценивалась в 6,3 (3,3—11,0 %) для развитых стран и 5,5 % (1,1—16,9 %) для развивающихся государств [1, 2]. При этом наиболее часто отмечаются нежелательные реакции (НР) со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [3, 4].

По другим данным распространённость НР в западных странах составляет 3,5—19,2 % [5, 6], 5,5 % в Саудовской Аравии [7] и 6,3 % в Южной Африке [8]. В западных странах 3—5 % всех госпитализаций обусловлены именно развитием осложнений лекарственной терапии, при этом на их коррекцию приходится 5—10 % финансовых затрат лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [9, 10].

Для обозначения НР, которые могут повышать смертность и/или заболеваемость и/или являются причиной возникновения клинических симптомов, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, был введён в обиход термин «лекарственно-индуцированные заболевания» (англ. *drug-induced diseases*) [11]. Выделяют ряд факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний, такие как возраст, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, взаимодействия «ЛС-пища», низкая приверженность (комплаенс) пациента к фармакотерапии, ошибки в назначении ЛС и, конечно, употребление алкоголя [11—14].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европе на приём алкоголя приходится самая большая часть общего нездоровья и преждевременной смертности, при этом смертность, обусловленная алкоголем, в европейских странах самая большая в мире [15]. Так, среднее потребление алкоголя на душу населения среди взрослого населения в странах Европейского союза (ЕС), Норвегии и Швейцарии в 2016 г. составило 11,3 литра чистого алкоголя, включая 9,9 литра алкогольных напитков, прошедших официальную государственную регистрацию алкоголя и 1,4 литра алкоголя незарегистрированного, что эквивалентно в среднем >170 граммам алкоголя в неделю на душу населения. Мужчины потребляли в среднем 18,3 литра чистого алкоголя, а женщины — 4,7 литра, что означает, что средний уровень потребления алкоголя среди мужчин почти в 4 раза выше, чем у женщин [15, 16]. В Российской Федерации потребление водки на душу населения в 2020 г. составило 4,9 л, что на 2 % больше, чем в 2019 г. [17].

Известно, что приём алкоголя является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ише-

мической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др. [18—20], однако многие врачи уделяют недостаточно внимания тому факту, что многие лекарственные средства (ЛС) при одновременном употреблении с алкоголем могут вступать во взаимодействие с ним и, тем самым, риски развития НР повышаются [21]. Так, в проспективном когортном исследовании *Aduragbenro A и соавт.* [22] с участием 1 280 взрослых пациентов, госпитализированных в течение 12 месяцев, было показано, что частота развития НР составила 5,2 %, при этом в 3,6 % случаев именно НР стали причиной госпитализации, а у 10,4 % пациентов — причиной смерти. Общий уровень летальности составил 0,5 %, и преимущественно был обусловлен развитием синдрома Стивенса-Джонсона / токсического эпидермального некролиза. Очень важен тот факт, что, по мнению авторов, 91 % НР можно было предотвратить. Наиболее часто осложнения фармакотерапии были вызваны приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (20,3 %), сахароснижающих (17,4 %) и антибактериальных (15,8 %) ЛС. Среди всех органов и систем наиболее часто наблюдались НР со желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 37 %, центральной нервной системы (ЦНС) — 30,2 % и кожи — 24,7 %. Обращает на себя особое внимание тот факт, что факторами риска развития НР по данным этого исследования было именно потребление алкоголя относительный риск (ОР) 1,7 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04—2,80), а также длительность госпитализации в больнице (ОР 2,0 (95 % ДИ 1,16—3,26) [21, 22].

Эта проблема характерна для лиц всех возрастов, включая даже пожилую и старческую. Так, в работе *Adams WL* [23] было показано, что почти 38 % пожилых людей одновременно принимают алкоголь и одно или нескольких ЛС, обладающих высоким риском развития НР [23]. Например, совместный приём этанола с пероральными сахароснижающими средствами увеличивает риск гипогликемии [24], а одновременное применение с алкоголем НПВП или ацетилсалициловой кислоты (АСК) может способствовать увеличению времени кровотечения, развитию лекарственно-индуцированных гастро- и энтеропатий и желудочно-кишечных кровотечений [25, 26]. *Onder G и соавт.* [27] обнаружили, что среди 22 778 пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст $70,3 \pm 16,0$ лет), медицинские данные, которых вошли исследование, 54,2 % ($n=12\,351$) регулярно принимали умеренные количества алкоголя (≤ 40 г/сут). НР были зарегистрированы у 383 (3,7 %) непьющих и у 511 (4,1 %) лиц, регулярно принимающих алкоголь в умеренных дозах. Наиболее часто развивались НР со стороны ЖКТ ($n=210$; 0,9 % пациентов), эндокринной системы ($n=156$; 0,7 %), кожи (в т. ч. аллергического характера; $n=102$; 0,4 %) и сердечно-сосудистой системы (в том числе аритмий; $n=78$; 0,3 %). Среди ЛС наиболее часто осложнения

были ассоциированы с приёмом диуретиков, НПВП и дигоксина. После поправки на возможные искажающие факторы, авторами были получены следующие результаты: умеренное употребление алкоголя ассоциировано с повышением риска НР на 24 % (отношение шансов (ОШ) 1,24; 95 % ДИ 1,08—1,43). При этом у женщин данные риски выше (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,09—1,55), чем у мужчин (ОШ 1,14; 95 % ДИ 0,90—1,43). Возраст не оказывал существенного влияния на риск возникновения НР (<65 лет ОШ 1,28; 95% ДИ: 0,99—1,66; 65—79 лет: ОШ 1,22; 95 % ДИ 0,98—1,52; ≥80 лет: ОШ 1,20; 95 % ДИ 0,93—1,56) [27].

Лица пожилого и старческого возраста, многие из которых на регулярной или нерегулярной основе употребляют алкоголь, наиболее подвержены риску взаимодействий ЛС и этанола, ввиду наличия возраст-ассоциированных изменений функции органов и систем, а также полиморбидности и полипрагмазии [12]. Все это повышает риски развития НР у данной категории пациентов. *Qato DM и соавт.* [28] было проведено эпидемиологическое исследование, в которое вошли данные 2 975 пожилых людей, проживающих в обществе, в США, включённых в базу данных data from the National, Social life, Health and Aging Project (NSHAP). Авторы установили, что более 41 % человек пожилого и старческого возраста употребляли алкоголь регулярно (как минимум один раз в неделю), при этом более 20 % из них имели повышенный риск взаимодействия ЛС и алкоголя, т. к. они принимали ЛС, которые потенциально взаимодействуют с алкоголем. Особого внимания заслуживает тот факт, что >90 % (!) этих взаимодействий носили умеренный или серьёзный характер. Пожилые пациенты, регулярно употребляющие алкоголь, наиболее часто принимали антидепрессанты и анальгетики. Наибольший риск потенциальных взаимодействий ЛС и этанола был отмечен у пожилых мужчин с множественными хроническими заболеваниями [28].

В другом кросс-секционном популяционном исследовании [29], в которое вошли данные пациентов в возрасте ≥60 лет из Ирландского многолетнего исследования старения The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [29] ($n=3815$), было выявлено, что 72 % участников данного исследования принимали препараты, которые потенциально могут взаимодействовать с алкоголем (преимущественно ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и ЦНС), при этом 60 % из них сообщили о сопутствующем употреблении алкоголя. У лиц, которые не принимали ЛС, потенциально взаимодействующие с этанолом, алкоголь употребляли 69,5 % пациентов ($p<0,001$). Почти 28 % тех пациентов, кто сообщил об употреблении антигистаминных препаратов, употребляли алкоголь в больших дозах. Большое число (пятая часть) пациентов употребляли алкоголь в больших дозах одновременно с антикоагулянтами / антиагрегантами и другими ЛС для лечения сер-

дечно-сосудистых заболеваний, а 16 % — с ЛС для лечения заболеваний ЦНС. В данном исследовании выявлены следующие факторы, которые повышают риск развития НР при одновременном применении ЛС, потенциально взаимодействующих с алкоголем, и этанола: мужской пол, более молодой возраст, проживание в городе, высокий уровень образования и курение в анамнезе [29].

Механизмы взаимодействия алкоголя и ЛС / Mechanisms of interaction between alcohol and drugs

Выделяют несколько механизмов взаимодействия алкоголя (этанола) с ЛС [30]:

- изменение структуры и функции клеточных и субклеточных мембран;
- изменение проницаемости гистогематических барьеров (как следствие нарушения текучести липидных мембран);
- изменение структуры и функции различных рецепторов (опиоидных, дофаминовых, адренергических, ГАМК-ергических);
- изменение структуры и функции ферментов (например, Na^+/K^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -АТФ-азы, 5-нуклеотидазы, ацетилхолинэстеразы, аденилатциклазы, ферментов митохондриальной электротранспортной цепи);
- изменение структуры потенциалзависимых ионных каналов (подобных кальциевым);
- «переключение» микросомальной этанолокислительной системы на окисление этанола (в результате — снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов);
- индукция микросомальных ферментов печени — изменение скорости и уровня биотрансформации других веществ;
- повышение секреции желудочной слизи и влияние на скорость эвакуации ЛС из желудка.

Различают 2 основных типа взаимодействий между алкоголем и ЛС: фармакокинетические (на уровне абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации) и фармакодинамические (на уровне эффектов и рецепторов) [21]. Для более эффективного понимания механизмов фармакокинетических взаимодействий ЛС и алкоголя рассмотрим фармакокинетические параметры этанола.

Фармакокинетика этанола / Pharmacokinetics of ethanol

После приёма алкоголя внутрь небольшое его количество немедленно метаболизируется в желудке, но большая часть достигает системного кровотока, всосавшись в желудке (медленнее) и в верхних отделах тонкой кишки (быстрее) и пройдя через воротную вену и печень [31].

Всасывание этанола из просвета ЖКТ происходит исключительно путём пассивной диффузии. Градиент концентрации является наиболее важной движущей силой для абсорбции этанола в просвете ЖКТ. Следовательно, скорость абсорбции этанола коррелирует с концентрацией потребляемого алкоголя. В США стандартная доза этанола (1 дринк) равна 14,0 г или 0,2 г/кг на человека весом 70 кг (17,7 мл чистого алкоголя). Это количество чистого спирта эквивалентно 355 мл пива (содержание алкоголя 5 %), 237 мл солодового спирта (содержание алкоголя 7 %), 148 мл вина (содержание алкоголя 12 %) или 44,4 мл (1 шот) 80-градусных (40 % содержание алкоголя) крепких спиртных напитков или ликёров (например, джин, ром, водка, виски). Хотя небольшая часть потреблённого этанола всасывается в желудке, скорость абсорбции выше в двенадцатиперстной и тощей кишке. Таким образом, скорость опорожнения желудка является важным фактором в регулировании скорости абсорбции этанола из ЖКТ. Это основная причина, по которой одновременный приём пищи, особенно пищи с высоким содержанием жира, может снизить скорость абсорбции и, возможно, степень пресистемного метаболизма этанола, соответственно, токсическое действие (опьянение) наступает быстрее, когда этанол употребляется натощак, на пустой желудок [32].

Часть принятой дозы метаболизируется при первом прохождении через печень, а оставшаяся часть принятого алкоголя попадает в общую (то есть системную) циркуляцию и распределяется по тканям организма [31].

Алкоголь подвергается пресистемному метаболизму, активность которого значительно варьирует в зависимости от нутритивного статуса, диеты, этнической принадлежности, генетических особенностей, типа и качества одновременного приёма пищи, а также частоты и количества потребляемого этанола. У человека, который не употребляет алкоголь регулярно, средняя скорость клиренса этанола составляет примерно 7 г/ч. Основной путь метаболизма — окисления под действием алкогольдегидрогеназы (АДГ). Алкоголь метаболизируется преимущественно АДГ_{1,2,3} — семейство цинк-содержащих цитозольных ферментов, присутствующих в печени, ЖКТ, почках, слизистой оболочке носа, семенниках и матке [32].

Помимо АДГ, ещё одним важным путём метаболизма алкоголя является CYP2E1. Установлено, что окисление этанола с помощью CYP2E1 составляет около 10—20 %, однако когда концентрация алкоголя в крови превышает 80 мг/дл (0,08%), происходит активация CYP2E1 и ≥50 % этанола метаболизируется именно этим изоферментом. Следовательно, роль CYP2E1 в метаболизме этанола возрастает после потребления большого количества этанола. Также важно отметить, что экспрессия CYP2E1 индуцируется хроническим употреблением этанола, голоданием, ожирением и сахарным диабетом. Изменения актив-

ности CYP2E1 при этих состояниях/заболеваниях могут также влиять на величину риска взаимодействия между этанолом и ЛС [32].

Основным метаболитом этанола является ацетальдегид, который далее метаболизируется альдегиддегидрогеназой (ALDH) до ацетата, который может превращаться в ацетилкофермент А (ацетил-КоА) в присутствии кофермента А и становится субстратом для цикла трикарбоновых кислот. Энергетическая ценность 1 грамма этанола — 7 ккал (или 29 кДж).

Также в меньшей степени этанол метаболизируется путём конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием этилглюкуронида и образования ацилового эфира жирных кислот с помощью синтазы [32].

У женщин из-за меньшего объёма распределения (V_d), более низкого по сравнению с мужчинами содержания АДГ и менее активного метаболизма обычно концентрация алкоголя в крови выше, чем у мужчин [32].

Возраст также оказывает влияние на фармакокинетику этанола. После употребления равного количества этанола [0,3 г/кг в 8 унциях (~236 мл) фруктового сока в течение 10 минут] натощак, средняя площадь под кривой (AUC) от нуля до 6 часов (AUC₆) этанола была выше у мужчин старше 60 лет, чем у мужчин в возрасте 21—40 лет. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и AUC у пожилых женщин также была выше по сравнению с молодыми женщинами [32].

Примеры потенциальных взаимодействий различных фармакологических групп ЛС и отдельных ЛС с алкоголем (этанолом), а также их возможные клинические проявления представлены в табл. 1. [21, 31—34].

Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия этанола и ЛС /

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of ethanol and drugs

Этанол может вступать в фармакокинетические (на уровне всасывания, метаболизма, распределения, выведения) и фармакодинамические (на уровне фармакологических эффектов и рецепторов) взаимодействия с различными ЛС. Примеры подобных взаимодействий приведены в таблицах 2 [32,33,35] и 3 [31-35].

Этанол оказывает дозозависимое угнетающее действие на ЦНС, клинические проявления которого варьируют от лёгкого анксиолитического эффекта, релаксирования поведения до седативного эффекта и угнетения дыхания [31—33]. Поэтому ЛС, которые могут вызывать угнетение ЦНС, такие как бензодиазепины, барбитураты, опиоиды и антидепрессанты, могут усиливать фармакологические эффекты этанола и наоборот. Воздействие этанола на сердечно-сосудистую систему более сложное [31—33]. Так, в течение нескольких часов после употребления

этанола имеет место умеренная дилатация артерий, в том числе коронарных, однако длительное употребление этанола в больших дозах приводит к стойкому повышению систолического и диастолического артериального давления (АД). Этанол в высоких дозах также удлиняет интервал QT и реполяризацию желудочков, способствует развитию наджелудочковых аритмий, фибрилляции предсердий и кардиомиопатий. Возможно развитие лекарственных взаимодействий между алкоголем и ЛС, влияющими на проводимость, такими как трициклические антидепрессанты и антагонисты натриевых каналов. К сожалению, исследований, направленных на изучение фармакодинамических взаимодействий между алкоголем и ЛС, очень мало. Примеры потенциальных фармакодинамических взаимодействий этанола представлены в табл. 3 [31—35].

**Рекомендации по назначению фармакотерапии пациентам, употребляющим алкоголь /
Recommendations for prescribing pharmacotherapy to patients who consume alcohol**

Для облегчения принятия решения о возможности назначения тех или иных ЛС пациентам, которые употребляют алкоголь, сотрудниками Национальной службы по охране здоровья Англии (National Health Service, NHS) был разработан ряд рекомендаций, которые систематизированы в табл. 4 [32, 34, 36].

Также сотрудниками NHS для специалистов практического здравоохранения в области психиатрии сформулированы рекомендации по целесообразности и возможности приёма ЛС пациентами на фоне алкогольной интоксикации в зависимости от её тяжести, которая оценивается с помощью алкотестера (концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе) [36]:

- ноль: в отсутствии иных противопоказаний назначаются все необходимые ЛС;
- 0—0,15 мг/л: в отсутствии иных противопоказаний назначаются все необходимые ЛС; необходимо принять решение о целесообразности применения седативных/снотворных ЛС, принимаемых на регулярной основе, в случае если пациент уже находится в состоянии седации или спит;
- 0,16—0,35 мг/л: требуется тщательная оценка состояния пациента для принятия решения о назначении фармакотерапии; не целесообразно применять седативные/снотворные ЛС, принимаемые на регулярной основе;
- 0,36—0,8 мг/л: требуется тщательная оценка состояния пациента для принятия решения о назначении фармакотерапии (малая вероятность целесообразности назначения фармакотерапии);
- >0,8 мг/л: назначение фармакотерапии не целесообразно.

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31—34]

Таблица 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31—34]

Table 1

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
Ненаркотические анальгетики		
АСК, НПВС	Повреждение слизистой ЖКТ	Повышение риска ЖКК
Парацетамол	Усиление образования токсических метаболитов на фоне индукции изоферментов цитохрома P450 алкоголем	Повышение риска гепатотоксических реакций
Наркотические анальгетики		
Алфентанил	Не известен	Повышение риска фармакодинамической толерантности, и, следовательно, использования более высоких доз
Морфин длительного действия	Повышение биодоступности и избыточное высвобождение морфина	Повышение риска токсических реакций, угнетения дыхания
Меперидин	Изменение распределения препарата в организме	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
Метадон	Замедление метаболизма метадона	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций, в т. ч. с летальным исходом
Пропоксифен	Повышение биодоступности за счёт снижения пресистемной элиминации	Повышения риска токсических реакций; высокий риск летального исхода

Таблица 1 (продолжение)

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31—34]

Table 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31—34]

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
Антидепрессанты		
ТЦА	Снижения пресистемной элиминации; стимуляция метаболизма ТЦА; было показано увеличение элиминации имипрамина и дезипрамина у пациентов с хроническим алкоголизмом после проведения дезинтоксикационной терапии	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
иМАО	Невозможность деградации тирамина, содержащегося в алкоголе, МАО на фоне её ингибирования антидепрессантом	Тяжёлая артериальная гипертензия, серотониновый и тираминовый синдромы
Сахароснижающие ЛС		
Производные сульфонилмочевины	Наиболее вероятно — угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции; повышение риска тяжёлой гипогликемии; пролонгирование эффекта глипизида
Инсулин	Усиление секреции инсулина; угнетение глюконеогенеза	Усиление гипогликемического действия инсулина, повышение риска гипогликемии
Метформин	Изменение метаболизма лактата	Повышение риска лактоацидоза
Антигистаминные ЛС		
Первое поколение	Не известно	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
ЛС для лечения заболеваний ССС		
Альфа-1-адреноблокаторы	Дефицит альдегиддегидрогеназы; расширение сосудов на фоне избыточного количества ацетальдегида	Артериальная гипотензия (особенно у лиц азиатской расы)
Верапамил	Угнетение метаболизма алкоголя	Токсическое действие алкоголя
Варфарин	Острая интоксикация алкоголем — усиление антикоагулянтного действия; острая выраженная интоксикация алкоголем — ингибирование метаболизма варфарина; хроническая интоксикация алкоголем — ослабление антикоагулянтного действия; тяжёлое хроническое пьянство — усиление метаболизма варфарина за счёт индукции изоферментов цитохрома Р450	Изменение эффективности варфарина
Противоинфекционные ЛС		
Цефалоспорины	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Доксициклин	Индукция изоферментов цитохрома Р450 в печени	Снижение сывороточной концентрации доксициклина
Эритромицин	Замедление опорожнения желудка; замедление абсорбции эритромицина	Повышение абсорбции алкоголя
Изониазид	Не известен	Повышение риска гепатотоксических реакций
Кетоконазол	Наиболее вероятно — угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Метронидазол (в т. ч. в формах для интравлагалищного применения)	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Тинидазол	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции

Таблица 1 (продолжение)

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31—34]

Table 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31—34]

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
<i>Антипсихотики</i>		
Фенотиазины	Не известен	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; повышение риска развития экстрапирамидных расстройств; повышение риска нейротоксического действия
Атипичные антипсихотики	Не известен	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; повышение риска ортостатической гипотензии (при совместном применении с оланзапином)
<i>Седативные препараты и гипнотики</i>		
Барбитураты	Чрезмерное угнетение функций ЦНС; острая интоксикация алкоголем — угнетение метаболизма пентобарбитала; хроническая интоксикация алкоголем — усиление метаболизма пентобарбитала	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; описаны случаи летального исхода при одновременном применении алкоголя и барбитуратов
Бензодиазепины	Повышение абсорбции диазепама и снижение его метаболизма в печени; более медленная элиминация бензодиазепинов на фоне алкоголь-ассоциированного снижения функции печени	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; снижение анксиолитического действия бензодиазепинов; агрессивные реакции; амнезия
Z-препараты	Не известен	Вождение автомобиля во сне с последующей амнезией данного события
Мепробамат	Острая интоксикация алкоголем — угнетение метаболизма мепробамата; хроническая интоксикация алкоголем — усиление метаболизма мепробамата	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций
<i>Иммуносупрессанты</i>		
Метотрексат	Не известно	Повышение риска развития гепатотоксических реакций
Пимекролимус	Не известно	Ощущение «приливов» к лицу
Такролимус	Не известно	Ощущение «приливов» к лицу
<i>Другие ЛС</i>		
Метоклопрамид	Усиление абсорбции алкоголя, возможно за счёт ускорения опорожнения желудка	Усиление седативного действия
Дисульфирам	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	«Приливы», гипотензия, тошнота, тахикардия, головокружение, диспноэ, спонтанный разрыв пищевода, нарушение зрения по типу двоения; летальный исход
Нитроглицерин	Синергичное вазодилатирующее действие	Гипотензия
Фенитоин	Усиление/угнетение метаболизма фенитоина	Изменение эффективности фенитоина
Пропофол	Не известно	Необходимость в применении более высоких доз пропофола

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; иМАО — ингибиторы моноаминооксидазы; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а); МАО — моноаминооксидаза; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; CCC — сердечно-сосудистая система; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЦНС — центральная нервная система.
 Notes: ASA — acetylsalicylic acid; GIB — gastrointestinal bleeding; MAOi — monoamine oxidase inhibitors; MP — drug (s); MAO — monoamine oxidase; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; CVS — cardiovascular system; TCA — tricyclic antidepressants; CNS — Central Nervous System.

Заключение / Conclusion

Таким образом, осложнения на фоне совместного применения алкоголя и ЛС могут возникнуть у любых категорий пациентов, однако наиболее подвержены риску подобного взаимодействия лица пожилого и старческого возраста, которые принимают препараты, потенциально взаимодействующие с алкоголем, что было продемонстрировано в ряде популяционных исследований.

При назначении ЛС любым категориям пациентов, которые потенциально могут одновременно принимать алкоголь, необходимо обязательно учитывать потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия алкоголя и ЛС, при этом необходимо настоятельно рекомендовать прекратить прием алкоголя. Специалистам практического здравоохранения следует помнить о том, что на фоне некоторых ЛС (цефалоспорины, метронидазол и др.) потенциально может развиваться дисульфирамоподобная реакция, клинически проявляющаяся чувствами «приливов», гипотензией, тошнотой, тахикардией, головокружением, диспноэ, спонтанным разрывом пищевода, нарушением зрения по типу дво-

ения, что в конечном итоге существенно увеличивает риск развития летального исхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. Сычёв Д.А., Остроумова О.Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Клепикова М.В. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформле-

Потенциальные фармакокинетические взаимодействия алкоголя и ЛС [32, 33, 35]

Таблица 2

Potential pharmacokinetic interactions of alcohol and drugs [32, 33, 35]

Table 2

ЛС / Drug	Взаимодействие / Interaction
Влияние этанола на фармакокинетику ЛС	
Парацетамол	Усиление образования N-ацетил-p-бензохинонимина
Амитриптилин	Возможно повышение AUC и C_{max}
Ацетилсалициловая кислота	Снижение C_{max}
Абакавир	Повышение AUC и C_{max} , снижение $T_{1/2}$
Хлордиазепоксид	Острое употребление этанола: снижение клиренса, повышение AUC; Хроническое употребление алкоголя: снижение AUC
Диазепам	Острое употребление этанола: снижение клиренса, повышение AUC; Хроническое употребление этанола: снижение AUC
Эритромицин	Повышение $T_{1/2}$, снижение AUC
Флувоксамин	Усиление абсорбции
Морфин	Хроническое употребление этанола: снижение образования глюкуронидов
Нифедипин	Повышение AUC
Прокаинамид	Усиление клиренса, снижение $T_{1/2}$, усиление N-ацетилирования
Диазепам	Снижение концентрации в плазме крови
Триазолам	Повышение AUC
Влияние ЛС на фармакокинетику этанола	
Ацетилсалициловая кислота	Повышение AUC и C_{max}
Циметидин	Повышение C_{max}
Маравирок	Повышение AUC
Оксикодон	Снижение концентрации этанола в выдыхаемом воздухе
Верапамил	Повышение AUC и C_{max}

Примечания: AUC (area under curve) — площадь под кривой; C_{max} — максимальная концентрация; $T_{1/2}$ — период полувыведения.
Notes: AUC — area under curve; C_{max} — maximal concentration of drug in blood plasma; $T_{1/2}$ — half life.

ние статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Participation of authors. Sychev DA, Ostroumova OD — revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Pereverzev AP, Kochetkov

AI, Ostroumova TM, Ebzeeva EYu, Klepikova MV — collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Таблица 3

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия алкоголя и ЛС [31—35]

Table 3

Potential pharmacodynamic interactions between alcohol and drugs [31—35]

ЛС/ Drug	Взаимодействие / Interaction
Парацетамол	Повышение риска развития гепатотоксических реакций
Амитриптилин	Седация
Ацетилсалициловая кислота	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Диазепам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций, седации
Эфавиренц	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Фелодипин	Гипотензия, тахикардия
Габапентин	Тахикардия
Лоразепам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций, нарушение памяти, седация
Нифедипин	Тахикардия
Опиаты	Потенцирование угнетения дыхания и функций ЦНС
Триазолам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций
Верапамил	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Золпидем	Усиление риска развития токсического действия алкоголя, седация
Зопиклон	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлорфенирамин и др.)	Угнетение ЦНС, снижение психомоторных функций
Барбитураты (в том числе фенобарбитал)	Угнетение ЦНС
Кокаин	Усиление стимуляции выделения дофамина

Примечание: ЦНС — центральная нервная система.

Note: CNS — Central Nervous System.

Таблица 4

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	
иАПФ	Использовать с осторожностью, мониторировать состояние пациента, артериальное давление
Бета-блокаторы (атенолол, бисопролол, пропранолол, соталол)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, фелодипин, нифедипин, нимодипин, верапамил)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Альфа-адреноблокаторы	Использовать с осторожностью, мониторировать состояние пациента, артериальное давление
Клонидин, метилдопа, моксонидин, гидралазин, миноксидил, натрия нитропруссид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Антиагреганты (АСК)	Избегать назначения в больших дозах. При отсутствии противопоказаний или факторов риска кровотечений (например, язвенной болезни, кровотечений и нарушений коагуляции) возможно применение с осторожностью в малых дозах (75 мг)
Диуретики (фуросемид)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Антиангинальные препараты (нитроглицерин, никорандил)	Требуется оценка ортостатических реакций и переносимости. С величайшей осторожностью
Антикоагулянты (варфарин)	Требуется регулярный мониторинг МНО
Противоинфекционные ЛС	
Антибактериальные ЛС	
Цефалоспорины	Цефадроксил и цефалексин — считаются более безопасными с позиции потенциальных взаимодействий с алкоголем
Метронидазол, тинидазол	Не рекомендуется
Изониазид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Циклосерин	Не использовать
Противогрибковые ЛС	
Кетоконазол	Высокий риск развития осложнений, применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск
Гризеофульвин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Противовирусные ЛС	
Абакавир	С осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента в случае наличия сопутствующего заболевания печени, например, у пациентов с алкогольной болезнью печени
Ингибиторы протеазы (индинавир, саквинавир, нелфинавир и др.)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Другие ЛС для лечения инфекционных заболеваний	
Мефлохин	Рассмотреть возможность назначения в те дни, когда пациент трезв (для профилактики назначается раз в неделю, однократно для лечения)
ЛС, применяемые при заболеваниях ЦНС	
Антидепрессанты	
Агомелатин	Не рекомендуется
Циталопрам, эсциталопрам	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Флуоксетин	Не рекомендуется
Флувоксамин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
иМАО	Не рекомендуется
Миансерин	Не рекомендуется
Миртазапин	Не рекомендуется
Моклобемид	Не рекомендуется*

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Пароксетин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Сертралин	Потенциально относительно безопасно, но все же рекомендуется регулярный мониторинг состояния пациента
Тразодон	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
ТЦА	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Венлафаксин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бупирон	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бупропион (как средство для отказа от курения)	Избегать данной комбинации
Метилфенидат	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Противоэпилептические ЛС	
Карбамазепин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Габапентин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Левитерацитам	Высокий риск развития осложнений, применение только после тщательной оценки соотношения польза/риск
Окскарбазепин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Фенитоин	Требуется регулярный терапевтический мониторинг; применять с осторожностью
Прегабалин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Антипсихотики	
Любые антипсихотики	Не назначать пациентам с астмой, угнетением дыхания или инфекционными заболеваниями лёгких, так как употребление алкоголя в больших дозах у таких пациентов может привести к летальному исходу. Нельзя назначать пациентам с тяжёлым угнетением ЦНС
Амисульпирид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Арипипразол	Точный профиль безопасности применения у пациентов с алкогольной интоксикацией не установлен; возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Клозапин	Не рекомендуется. В случае пропуска дозы клозапина более чем 48 часов снова требуется титрация дозы клозапина
Флупентиксол	Не рекомендуется
Оланзапин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Фенотиазины	Не рекомендуется**
Кветиапин	Не рекомендуется. В случае длительного пропуска дозы требуется снова требуется титрация дозы кветиапина

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Другие ЛС для лечения заболеваний ЦНС	
Мемантин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Препараты лития	С осторожностью; описаны случаи увеличения пиковой концентрации лития в сыворотке крови на 12 % при одновременном применении с алкоголем
Мелатонин	Данные о потенциальных НР при совместном применении отсутствуют, применять с осторожностью
Снотворные препараты — Z-препараты (залеплон, золпидем, зопиклон)	Не рекомендуется
Барбитураты	Возможно применение у пациентов с эпилепсией с величайшей осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента, особенно функции дыхания, ввиду риска угнетения дыхания
Бензодиазепины (лоразепам, хлордиазепоксид, клоназепам, диазепам, темазепам)	Возможно применение с величайшей осторожностью после тщательной оценки соотношения польза/риск
Анальгетики	
НПВС (ибупрофен, напроксен и др.)	С осторожностью
Наркотические анальгетики	
Бупренорфин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение при показателях алкометра $\leq 0,35$ мг/л
Кодеин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение в других ситуациях
Декстропропоксифен	Избегать комбинации с алкоголем
Гидроморфон	Избегать комбинации с алкоголем
Метадон	Использовать с величайшей осторожностью; возможно рассмотреть назначение при показателях алкометра $\leq 0,35$ мг/л
Морфин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение в других ситуациях
Антигистаминные препараты	
Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов II-III поколения (дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин)	Возможно применение с осторожностью в случае реальной клинической необходимости, под регулярным мониторингом состояния пациента
Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов I поколения (дифенгидрамин, гидроксизин, прометазин, хлорфенирамин, ципрогептадин)	Не рекомендуется
Другие ЛС	
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния па
Силденафил, тадалафил	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Сахароснижающие ЛС	Контроль уровня гликемии до и после приёма данных ЛС на фоне алкогольной интоксикации. Информировать пациентов, принимающих глибенкламид и гликлазид, о риске дисульфирам-подобной реакции

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Метоклопрамид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Баклофен, тизанидин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Метотрексат	Рассмотреть возможность приостановления приёма метотрексата у пациентов с псориазом и ревматоидным артритом
Такролимус, пимекролимус	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бромкриптин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Атропин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Гиосцин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента

Примечания: * — в оригинале статьи написано «принимать с большой осторожностью, мониторировать состояние пациента», однако ввиду наличия описанных в информационных источниках случаев летального исхода на фоне одновременного применения моклобемида и алкоголя авторами статьи принято решение настоятельно не рекомендовать их совместно использование; ** — в оригинале статьи написано «ввиду наличия риска угнетения дыхания — обсудите с врачом». АСК — ацетилсалициловая кислота; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; иМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а); МНО — международное нормализованное отношение; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЦНС — центральная нервная система.

Notes: * — in the original article it is written «take with great care, monitor patient», however, the authors of the article decided to discourage the simultaneous intake of moclobemide and alcohol due to the presence of case reports of deaths; ** — in the original article it is written «due to the risk of respiratory depression — discuss the use with your doctor.» ASA — acetylsalicylic acid; ACE inhibitors — angiotensin converting enzyme inhibitors; iMAO — monoamine oxidase inhibitors; LS — drug (s); INR — international normalized ratio; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; TCA — tricyclic antidepressants; CNS — Central Nervous System.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н. профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Ostroumova Olga D.

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Переверзев Антон Павлович**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN-код: 4842-3770

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Кочетков Алексей Иванович

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN-код: 9212-6010.

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Остроумова Татьяна Максимовна

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1499-247x

SPIN-код: 5043-4713

к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эбзеева Елизавета Юрьевна

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

SPIN-код: 2011-6362

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Клепикова Мария Викторовна

e-mail: pelageam@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

SPIN-код: 1718-1030

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Pereverzev Anton P.**Corresponding author**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN code: 4842-3770

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Kochetkov Alexey I.

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN code: 9212-6010.

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Ostroumova Tatyana M.

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1499-247x

SPIN code: 5043-4713

Cand. Sci. Med., Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the FSAEI HE I.M. Sechenov

First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Ebzeeva Elizaveta Yu.

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

SPIN code: 2011-6362

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Klepikova Maria V.

e-mail: pelageam@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

SPIN code: 1718-1030

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7.

2. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Эбзеева Е.Ю. Лекарственноиндуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека.* 2020;27(5):77-84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Ebzeeva EYu. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Farmateka.* 2020;27(5):77-84. (In Russ).] doi: 10.18565/farmateka.2020.5.77-84.

3. Сычев Д.А. (ред.) Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил. [Sychev DA. (red.) Polipragmaziya v klinicheskoy praktike: problema i resheniya / учебное пособие. 2-е изд., испр. i dop. St. Petersburg: CzOP «Professiya», 2018. (In Russ).]

4. Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jonsson AK, et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(1):170-83. doi: 10.1111/bcp.12314.

5. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):335-41. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00744.x.

6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037.

7. Khan LM, Al-Harthi SE, Saadah OI, Al-Amoudi AB, Sulaiman MI, Ibrahim IM. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J.* 2012;33(8):863-8.

8. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredt T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar;65(3):396-406. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03034.x.9.

9. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-40. doi: 10.1177/106002809302700702.

10. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions:

results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962-8. DOI:10.1046/j.1532-5415.2002.50607.x.

11. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.

12. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(1):15-24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced Age as a Risk Factor of Drug-Induced Diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(1):15-24. (In Russ).] doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24.

13. Tandon VR, Khajuria V, Mahajan V, Sharma A, Gillani Z, Mahajan A. Drug-induced diseases (DIDs): An experience of a tertiary care teaching hospital from India [published correction appears in Indian J Med Res. 2016 Jan;143(1):123]. *Indian J Med Res.* 2015;142(1):33-9. doi: 10.4103/0971-5916.162093.

14. Vuppalaanchi R, Chalasani N. Risk Factors for Drug-Induced Liver Disease. *Drug-Induced Liver Disease.* 2013;265-274. doi: 10.1016/b978-0-12-387817-5.00016-9.

15. Данные и статистика употребления алкоголя ВОЗ [Dannye i statistika upotrebleniya alkogolya VOZ (In Russ).] Доступно по: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/beer-use/data-and-statistics> Ссылка активна на 20.05.2021

16. WHO Fact sheet on alcohol consumption, alcohol-attributable harm and alcohol policy responses in European Union Member States, Norway and Switzerland. Доступно по: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/386577/fs-alcohol-eng.pdf Ссылка активна на 20.05.2021

17. РБК: Потребление водки выросло в России на 2% в 2020 году. [RBC: Potrebleniye vodki vyroslo v Rossii na 2% v 2020 godu (In Russ).] Доступно по: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/6035b7139a7947e7cc3f0764> Ссылка активна на 20.05.2021

18. Клинические рекомендации: «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2020. ID:KP155/1. [Klinicheskie rekomendacii: «Stabil'naya ishemicheskaya bolezny` serdca». 2020. ID:KR155/1. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021

19. Клинические рекомендации: «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020. ID:KP62. [Klinicheskie rekomendacii: «Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh». 2020. ID:KR62. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021

20. Клинические рекомендации: «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID:KP156/1 [Klinicheskie rekomendacii: «Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'». 2020. ID:KR156/1 (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021

21. Alcohol-related drug interactions Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2008241240106. Доступно по: <http://hamsnetwork.org/meds/interactions.pdf> Ссылка активна на 20.05.2021

22. Aduragbenro A, Waheed A, Ifetoluwanimi A, et al. Prospective cohort study on adverse drug reactions on all admissions to internal medicine: Incidence, risk factors and fatality. *Authorea.* May 12, 2020. doi: 10.22541/au.158931082.22879201.

23. Adams WL. Potential for adverse drug-alcohol interactions among retirement community residents. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Sep;43(9):1021-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb05567.x.

24. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf.* 1994;11(4):223-41. doi: 10.2165/00002018-199411040-00002.

25. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11):3189-96. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01517.x.

26. Deykin D, Janson P, McMahon L. Ethanol potentiation of aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *N Engl J Med.* 1982;306(14):852-4. doi: 10.1056/NEJM198204083061406.

27. Onder G, Landi F, Della Vedova C, Atkinson H, Pedone C, Cesari M, Bernabei R, Gambassi G; GIFA Study. Moderate alcohol consumption and adverse drug reactions among older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(5):385-92. doi: 10.1002/pds.721.

28. Qato DM, Manzoor BS, Lee TA. Drug-Alcohol Interactions in Older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2324-31. doi: 10.1111/jgs.13787.

29. Cousins G, Galvin R, Flood M, Kennedy MC, Motterlini N, Henman MC, Kenny RA, Fahey T. Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr.* 2014;14:57. DOI: 10.1186/1471-2318-14-57.

30. Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Деримедведь Л.В. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине. *Провизор.* 2003;4:12-17. [Zupanez IA, Bezdetko NV, Derimedved' LV. Farmaceuticheskaya opeka: kliniko-farmaceuticheskie aspekty` primeneniya alkogolya v medicine. *Provizor.* 2003;4:12-17. (In Russ).]

31. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health.* 1999;23(1):40-54.

32. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(12):1115-36. doi: 10.1007/s40262-014-0190-x.

33. Leigh Ann Anderson. Drug and Alcohol Interactions — What to Avoid Доступно по: <https://www.drugs.com/article/medications-and-alcohol.html> Ссылка активна на 20.05.2021

34. Marwa Noureldin, Jane Krause, Lulu Jin, Valerie Ng, Mai Tran. Drug-alcohol interactions: A review of three therapeutic classes. *US Pharm.* 2010;35(11):29-40. Доступно по: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-alcohol-interactions-a-review-of-three-therapeutic-classes>. Ссылка активна на 20.05.2021

35. Tanaka E, Misawa S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants — an update. *J Clin Pharm Ther.* 1998;23(5):331-6. doi: 10.1046/j.1365-2710.1998.00175.x.

36. Sussex Partnership NHS Trust. Guidance on the administration of medicines to inpatients believed to have consumed alcohol. Доступно по: http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/alcohol_consumption_guidance_on_admin_of_meds_0412_final_0.pdf Ссылка активна на 20.05.2021

Поступила: 22.05.2021

Принята к публикации: 17.06.2021

Индивидуальные особенности фармакокинетики флударабина фосфата при лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом

Родионов Г. Г.¹, Шантырь И. И.¹, Василюк В. Б.^{2,3}, Колобова Е. А.¹, Светкина Е. В.¹,
Фарапонова М. В.², Верведа А. Б.^{2,5}, Сыраева Г. И.^{2,4}, Захаров К. А.²

¹ — ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»
Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям
и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² — Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»,
Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ — ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства» Россия, Санкт-Петербург

Аннотация. Флударабин является антиметаболитом из группы пуринов, обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом. Ингибирующий эффект флударабина зависит от его концентрации в плазме крови. Кроме того, фенотипические характеристики пациентов оказывают влияние на фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственного соединения, что обуславливает необходимость персонализированного подхода к режиму дозирования. Для изучения индивидуальных показателей фармакокинетики у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом с международным непатентованным наименованием (МНН) флударабин был разработан и валидирован в соответствии с международными требованиями хромато-масс-спектрометрический метод количественного определения в плазме крови 2-фтор-ара-А — активного метаболита флударабина фосфата. Установлена значительная индивидуальная вариабельность основных фармакокинетических показателей у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м², так коэффициент вариабельности $C_{\max}$ составил 42 %, $T_{\max}$ — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. Следует отметить и высокую межиндивидуальную вариабельность флударабина, к примеру, через 24 ч после приёма исследуемого препарата максимальная и минимальная концентрации в плазме крови метаболита флударабина 2-фтор-ара-А у разных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом различались в 9 раз. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание ($C_{\max}/AUC_{0-t}$) и общий клиренс активного метаболита флударабина, статистически значимо связана с сочетанием гендерных и антропометрических факторов.

Ключевые слова: флударабин; В-клеточный хронический лимфолейкоз; терапевтический лекарственный мониторинг; фармакокинетика; персонализированная медицина

Для цитирования:

Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Василюк В.Б., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Захаров К.А. Индивидуальные особенности фармакокинетики флударабина фосфата при лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):67-77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-67-77>

Individual features of the pharmacokinetics of fludarabine phosphate in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

Rodionov GG¹, Shantyr' II¹, Vasilyuk VB^{2,3}, Kolobova EA¹, Svetkina EV¹,
Faraponova MV², Verveda AB^{2,5}, Syraeva GI^{2,4}, Zakharov KA²

¹ — The FSBI «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»,
EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

² — The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Peterburg, Russia

³ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Peterburg, Russia

⁴ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Peterburg, Russia

⁵ — Golikov Research Center of Toxicology, St. Peterburg, Russia

Abstract. Fludarabine is a purine antimetabolite with a pronounced immunosuppressive effect. The inhibitory effect of fludarabine depends on its concentration in blood plasma. In addition, the phenotypic characteristics of patients affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the drug, which necessitates a personalized approach to the dosage regimen. The chromatography-mass spectrometric method for the quantitative determination of 2-fluorine in blood plasma was developed for studying the individual parameters of pharmacokinetics of the international non-proprietary name (INN) fludarabine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia during the standard course. Such method for the quantitative determination of 2-fluorine in blood plasma was developed and validated in accordance with international requirements. Significant individual variability of the main pharmacokinetic parameters in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia with a single oral administration of the drug with INN fludarabine at a dose of 40 mg/m² was established, so the coefficient of variability $C_{\max}$ was 42 %, $T_{\max}$ — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. It should be noted that there is a high interindividual variability of fludarabine, for example, 24 hours after taking the study drug, the maximum and minimum plasma concentrations of the fludarabine metabolite 2-fluoro-ara-A in different in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia differed 9 times. Individual variability of pharmacokinetic parameters characterizing absorption ($C_{\max}/AUC_{0-t}$) and total clearance of the active metabolite of fludarabine is statistically significantly associated with a combination of gender and anthropometric factors.

Keywords: fludarabine; B-cell chronic lymphocytic leukemia; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics; personalized medicine

For citation:

Rodionov GG, Shantyr' II, Vasilyuk VB, Kolobova EA, Svetkina EV, Faraponova MV, Verveda AB, Syraeva GI, Zakharov KA. Individual features of the pharmacokinetics of fludarabin phosphate in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):67-77. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-67-77>

Введение / Introduction

Универсальный механизм метаболизма лекарственного средства в каждом конкретном случае реализуется в зависимости от функционального статуса организма, который в свою очередь определяется особенностями его гено- и фенотипа.

Несомненно, велико значение генетических полиморфизмов ферментов метаболизма ксенобиотиков в формировании индивидуального ответа на фармакотерапию. Эти генетические факторы представляют собой полиморфные участки генов, которые обуславливают особенности белкового синтеза, определяющего через ферментативную систему фармакодинамику и фармакокинетику [1–5].

Персонализация лекарственной терапии с помощью генотипирования на практике не оправдала надежд [6]. Это обусловлено тем, что в процессе жизни накапливается приобретаемый динамичный детоксикационный потенциал ко всем ксенобиотикам, в том числе лекарственным средствам. На первый план выступает индивидуальный фенотип метаболизма, который в каждый конкретный момент зависит от множества факторов, предсказать и учесть которые практически невозможно. В первую очередь реакция на действие лекарственного препарата зависит от функционального состояния органов, отвечающих за метаболизм и элиминацию — печень, почки, кишечник.

Также широко известно, что фармакологический ответ в ходе применения лекарственных препаратов

у различных больных неодинаков и зависит от антропометрических характеристик, образа жизни, характера питания, сопутствующих заболеваний [7, 8].

Таким образом, индивидуальный фармакодинамический профиль конкретного лекарственного соединения оказывает существенное влияние на эффективность проводимой терапии, что вызывает необходимость персонализированного подхода к режиму его дозирования и введения [9]. Особенно это актуально для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном и при тех заболеваниях, от эффективности терапии которых зависит жизнь пациента. Прежде всего это касается онкологической патологии.

В последние годы в лечении лимфопролиферативных заболеваний достигнуты определённые успехи благодаря введению в стандарты терапии новых химиопрепаратов. Один из них: флударабин — цитостатик, имеющий благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Флударабин (F-ara-A) представляет собой пуриновый аналог, обычно используемый для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, который влияет на различные этапы синтеза ДНК и РНК.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на модельные параметры фармакокинетики индивидуальных характеристик пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом МНН флударабин.

Материалы и методы / Material and methods

Настоящее исследование проводилось в соответствии с международными стандартами, а также в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации [10]. В исследование было включено 36 пациентов обоего пола с В-клеточным хроническим лимфолейкозом в возрасте от 45 до 65 лет включительно. Диагноз В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) установлен согласно рекомендациям рабочей группы NCI (*англ.* National Cancer Institute) [11]. Установленный диагноз В-клеточного ХЛЛ был подтверждён результатами биопсии костного мозга и иммунофенотипирования, давностью не более 3 месяцев, на стадии А или В по классификации Binet, требующий лечения. Балл по шкале ECOG составил 0–2. Клинические ковариаты для стандартного пациента были основаны на средней оценке дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (ППТ) в соответствии с клиническими рекомендациями. Так как флударабин вводился в виде монофосфатной формы, основанная на модели доза F-ара-A была умножена в 1,28 раза для преобразования в эквивалентные дозы F-ара-AMP (на основе соотношения молекулярных масс) [12].

Все пациенты получали препарат с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² один раз в день перорально в течение 5 дней подряд натошак. Дозы исследуемого препарата были рассчитаны исходя из количества миллиграммов флударабина фосфата на квадратный метр ППТ, измеренной перед назначением исследуемого препарата (мг/м²). ППТ пациента была вычислена согласно методу Mosteller: $ППТ (м^2) = \sqrt{V (рост\ пациента\ (см) \times масса\ тела\ (кг)) / 3600}$. Выбранная доза препарата и продолжительность курса лечения пациентов полностью соответствовали утверждённой инструкции по медицинскому применению [13].

Согласно исследованиям фармакокинетики и фармакодинамики, в организме человека флударабин быстро и полностью дефосфорилируется до активного метаболита — нуклеозида 2-фтор-арабинофуранозиладенин (2-фтор-ара-A). После приёма внутрь флударабина максимальные уровни 2-фтор-ара-A в плазме достигаются через 1–2 часа. Средняя биодоступность 2-фтор-ара-A находится в пределах 50–65 %. Терминальный период полувыведения 2-фтор-ара-A составляет примерно 20 часов [14, 15].

Забор образцов крови для определения концентрации 2-фтор-ара-A (основного метаболита флударабина) в первый день приёма препарата производился непосредственно перед приёмом и спустя 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 часа после приёма. Забор образцов крови производился в подписанные 5 мл пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА, этилендиаминтетраацетат), предназначенным для получения плазмы крови. Плазму немедленно отделяли центрифугированием при 10 °С, 2500 оборотах в течение 15 минут.

Для изучения индивидуальных показателей фармакокинетики у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом с международным непатентованным наименованием (МНН) флударабин был разработан и валидирован в соответствии с требованиями Европейского экономического сообщества (ЕЭС) и Европейского агентства лекарственных средств (*англ.* European Medicines Agency; EMA) хромато-масс-спектрометрический метод количественного определения в плазме крови 2-фтор-ара-A — активного метаболита флударабина фосфата [4, 16]. В качестве основы для разработки метода взяты данные публикаций [17, 18]. Методика реализована на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с тройным квадруполом «Agilent 6460», США. Валидация методики включала: линейность метода; установление пределов количественного определения; точность и достоверность внутри аналитической серии; точность и достоверность между аналитическими сериями; селективность; стабильность аналита. Линейный диапазон метода составил — 2,5–500 нг/мл, $R^2 > 0,99$. 2-фтор-ара-A экстрагировали из образцов плазмы крови объёмом 200 мкл путём осаждения белков ацетонитрилом, содержащим 0,1 % муравьиной кислоты. В качестве внутреннего стандарта использовался кладрибин. Разделение осуществлялось на аналитической колонке Zorbax Eclipse Plus C18 Analytical 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм в изократическом режиме со скоростью потока 0,5 мл/мин. В качестве элюента использовалась смесь ацетонитрила и воды, содержащей 0,1 % муравьиной кислоты в соотношении 1:3. Использовали систему ионизаций электроспрей в положительной полярности (ESI +) и мониторинг множественных реакций (MRM). Для количественного определения выбраны ионные пары 286,1/154,1 для 2-фтор-ара-A и 286,1/170,0 для внутреннего стандарта. Время удерживания 2-фтор-ара-A составляло 5,03 мин. Общее время анализа — 6,5 минут. Используемый простой способ осаждения белков при приготовлении образцов и быстрое хроматографическое разделение аналита и эндогенных компонентов плазмы крови показал приемлемый результат без каких-либо значимых эффектов наложения. Воспроизводимость, прецизионность и правильность достигалась во всём интервале концентраций. Аналит оставался стабильным как при краткосрочном, так и при долгосрочном хранении. Отклонения результатов анализа образцов, прошедших 3 цикла заморозки и разморозки, от свежеприготовленных образцов не превышали 15 %. Готовые к анализу образцы плазмы с добавлением оставались стабильны после 24 часов хранения в автосамплере при комнатной температуре.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0 и программы PKSolver [19].

Фармакокинетические параметры (ФКП) рассчитывали с применением модельно-независимого подхода [20], а также использовали одно- и двухкамерных моделей, построенных с применением программы PKSolver.

Для оценки возможной связи индивидуальных особенностей исследуемых лиц (антропометрических факторов) с ФКП использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для количественных переменных) и точечно-бисериальный коэффициент корреляции (взаимосвязь дихотомических переменных (гендерной принадлежности) и ФКП).

Эффекты взаимодействия антропометрических факторов и их возможное влияние на ФКП оценивали с использованием модуля GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0

Результаты / Results

Результаты измерения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² представлена на рис. 1.

Отмеченные на рис. 1 значительные стандартные отклонения концентрации 2-фтор-ара-А во всех временных точках забора крови свидетельствуют о его значительной индивидуальной вариабельности. Это подтверждается статистическими показателями, приведёнными в табл. 1.

Приведённые в табл. 1 статистические данные убедительно показывают вариабельность откликов

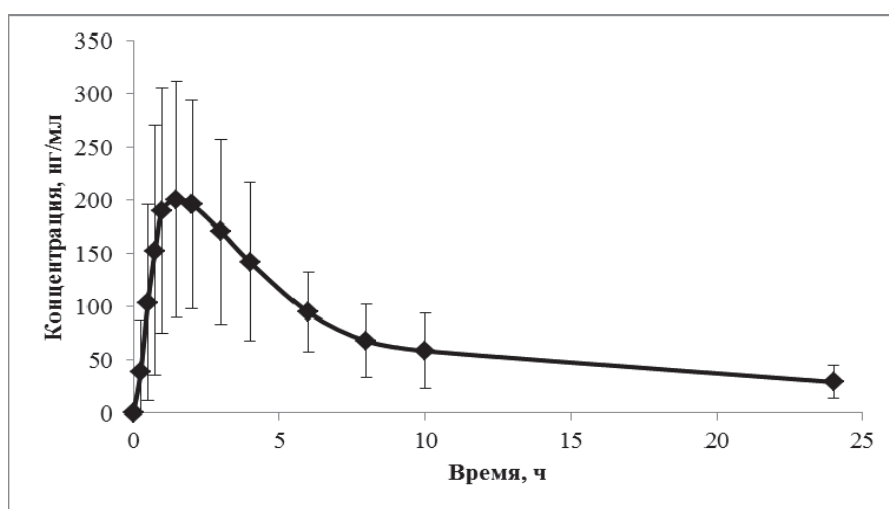


Рис. 1. Усреднённые значения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 1. Mean of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral administration of the drug with INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

Таблица 1

Статистические показатели, характеризующие фармакокинетику и индивидуальные различия концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном пероральном приёме препарата с МНН флударабин

Table 1

Statistics of pharmacokinetics and individual differences concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine

Статистические показатели/ Statistics	Фармакокинетические параметры/ Pharmacokinetics				
	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	K _{el}	T _{1/2}
Медиана/ Median	207	1,50	1459	0,059	11,67
Стандартное отклонение/ Standard Deviation	99	1,61	790	0,014	3,14
Коэффициент вариации, % / Coefficient of Variation	42	92	45	23	26
Максимум/ Maximum	493	10,00	3839	0,095	19,58
Минимум/ Minimum	98	0,25	799	0,035	7,30
Макс./ Мин. / Max/Min	5,0	40	4,8	2,7	2,68

Примечания: C_{max} — максимальное значение концентрации; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой начиная с момента приёма препарата до последнего забора крови; K_{el} — константа выведения; T_{1/2} — период полувыведения препарата.

Notes: C_{max} — maximum concentration value; T_{max} — time to reach maximum concentration in plasma; AUC_{0-t} — area under the curve from the moment of taking the drug until the last blood sampling; K_{el} — derivation constant; T_{1/2} — elimination half-life.

организма отдельных пациентов на одинаковую дозу принимаемого препарата. Разброс крайних значений, приведённый в последней строке таблицы по всем показателям фармакокинетической кривой и графически отражённый на рис. 2, даёт основание для вывода о необходимости использования индивидуального подбора эффективной дозы.

Обращает на себя внимание, что через 24 ч после однократного приёма препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови разных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом составляла 92,9 нг/мл, а минимальная — 10,3 нг/мл, т. е. различалась в 9 раз. С учётом того, что продолжительность курса лечения пациентов составляет 5 дней, последующий приём препарата будет наслаиваться на остаточную его дозировку от предыдущего приёма, а значит, индивидуальные различия в концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов будут только увеличиваться.

Принимая во внимание возможное влияние антропометрических характеристик пациентов на индивидуальный фармакокинетический профиль, проводили анализ их взаимосвязи с применением корреляционного анализа. В качестве основных индивидуальных показателей использовали пол и возраст, т. к. дозирование препарата с учётом площади тела априори учитывало рост и массу тела (МТ) пациентов.

Анализ корреллограммы основных ФКП и гендерно-возрастных переменных (рис. 3) показал, что прямая, статистически значимая ($p \leq 0,05$) корреля-

ционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока (r_s равен 0,814) отмечена только между фармакокинетическими показателями $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$. Между возрастными данными и $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ также установлены прямые статистически значимые связи ($p \leq 0,05$), однако сила связи по шкале Чеддока отнесена к категории «умеренная» (от 0,3 до 0,5). Между гендерно-возрастными переменными и периодом полувыведения, а также другими ФКП, не представленными на рис. 3, статистически значимых выраженных связей установлено не было.

Приведённые на рис. 3 данные свидетельствовали о том, что анализируемые параметры зависели от фенотипических особенностей организма, включающих антропометрические характеристики пациентов, которые целесообразно учитывать при дозировании. Однако уровень взаимосвязи отдельных признаков выражен незначительно, что требует комплексного учёта влияния гендерно-антропометрических переменных.

Для оценки возможного влияния на ФКП как отдельных показателей (факторов), характеризующих пациентов на организменном уровне, так и их взаимодействия применяли модуль GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0. Модуль GLM предоставляет различные модели для анализа планов дисперсионного анализа с непрерывными и категориальными предикторами. В качестве зависимых переменных выступали отдельные ФКП, в качестве категориального предиктора — пол, в качестве непрерывных предикторов — возраст и масса тела.

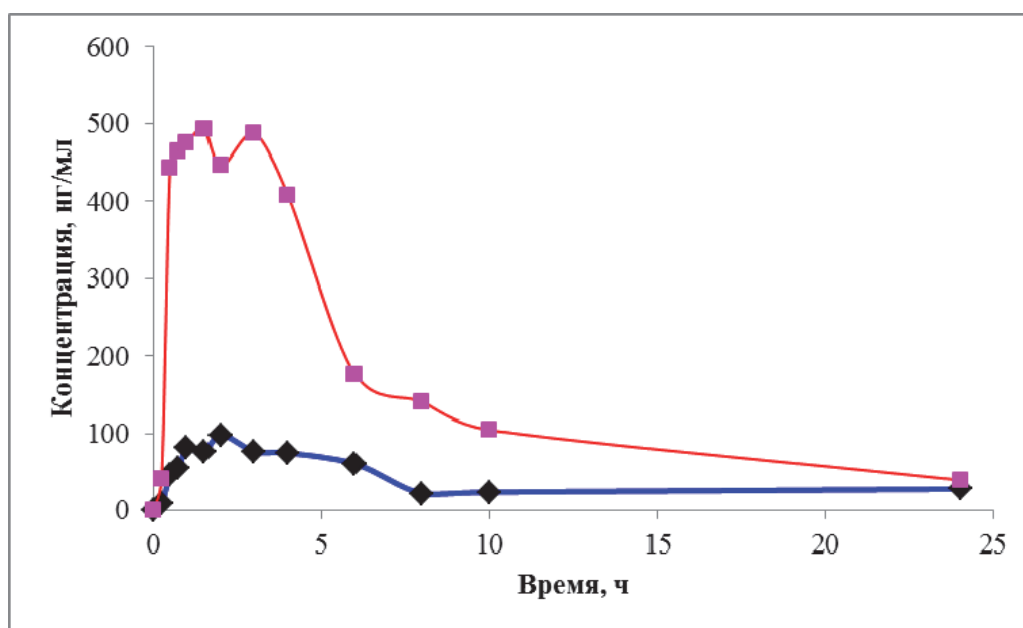


Рис. 2. Крайние значения фармакокинетики концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²
Figure 2. The extreme pharmacokinetics values of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

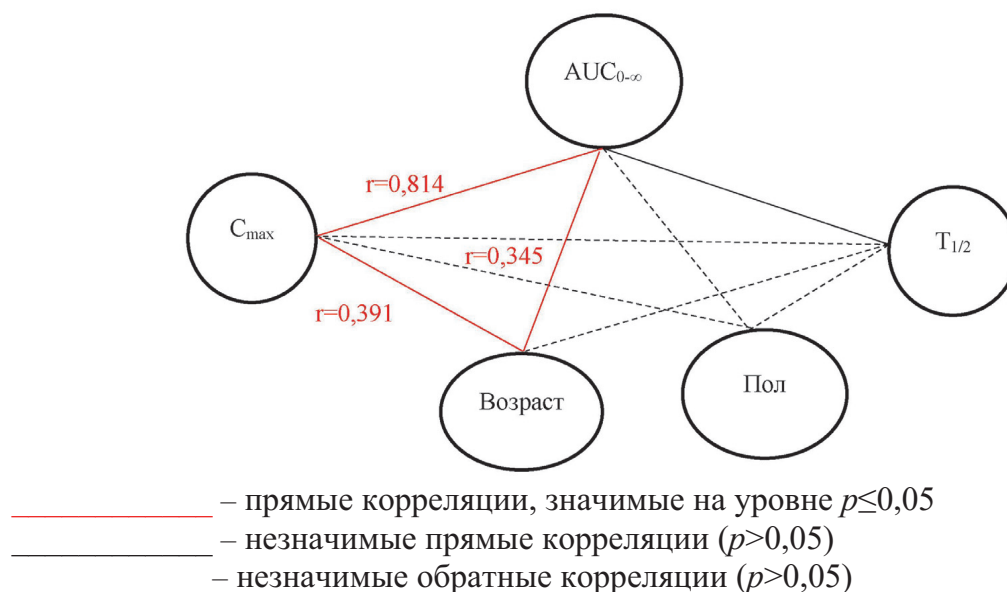


Рис. 3. Коррелограмма ФКП и гендерно-возрастных переменных пациентов при однократном приёме препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 3. Correlogram of pharmacokinetics and gender-age variables of patients with a single dose of the drug with INN fludarabine at dose of 40 mg/m²

Результаты факторного дисперсионного анализа с использованием модуля GLM показали (табл. 2), что ни один из анализируемых факторов, а также их взаимодействие не оказали статистически значимого влияния на уровень $AUC_{0-\infty}$.

Таблица 2

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра $AUC_{0-\infty}$ с использованием модуля GLM

Table 2

The results of the factorial analysis of variance of the values of the pharmacokinetic parameter $AUC_{0-\infty}$ using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	1,982	0,169
МТ/Weight	1,844	0,184
Пол/Gender	0,002	0,964
Возраст*МТ/Age*Weight	0,570	0,456
Возраст*Пол/ Age*Gender	2,703	0,110
МТ*Пол/Weight*Gender	1,933	0,174
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	3,174	0,085

Аналогичные результаты были получены в отношении значительной части изучаемых ФКП — AUC_{0-t} , C_{max} , $T_{1/2}$ и K_{el} .

Однако на часть показателей, рассчитываемых с использованием модельно-независимого метода — MRT (среднее время удержания препарата в крови),

Cl/F (общий клиренс без учёта абсолютной биодоступности (F)), C_{max}/AUC_{0-t} (показатель относительной скорости всасывания) — анализируемые факторы оказали статистически значимое воздействие (табл. 3—5).

Таблица 3

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра MRT с использованием модуля GLM

Table 3

Results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter MRT using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст / Age	0,000	0,984
МТ/Weight	0,977	0,331
Пол/Gender	4,555	0,041*
Возраст*МТ/Age*Weight	0,752	0,393
Возраст*Пол/ Age*Gender	0,043	0,837
МТ*Пол/Weight*Gender	0,272	0,606
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	0,100	0,754

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Таблица 4

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра Cl/F с использованием модуля GLM

Table 4

Results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter Cl/F (total clearance excluding absolute bioavailability) using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	1,173	0,287
MT/Weight	7,863	0,009*
Пол/Gender	0,456	0,504
Возраст*MT/Age*Weight	4,521	0,042*
Возраст*Пол/ Age*Gender	1,957	0,172
MT*Пол/Weight*Gender	7,273	0,012*
Возраст*MT*Пол/ Age* Weight*Gender	6,174	0,019*

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Таблица 5

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра C_{max}/AUC_{0-t} с использованием модуля GLM

Table 5

The results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter C_{max}/AUC_{0-t} using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	0,566	0,457
MT/Weight	1,548	0,222
Пол/Gender	0,033	0,858
Возраст*MT/Age*Weight	6,590	0,015*
Возраст*Пол/ Age*Gender	1,396	0,246
MT*Пол/Weight*Gender	5,076	0,031*
Возраст*MT*Пол/ Age* Weight*Gender	4,509	0,042*

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Представленные в таблицах 3—5 данные подтверждали гипотезу, высказанную по результатам проведения корреляционного анализа, о необходимости учёта гендерно-антропометрических признаков пациентов, включая их взаимодействие, при назначении и корректировке дозировки препарата с МНН флударабин.

Целесообразность персонифицированного подхода к режиму дозирования и введения определяет как необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), так и, в качестве альтернативы, применение математического моделирования параметров фармакокинетики.

К известным примерам фармакокинетического моделирования относится применение медицинских калькуляторов [21]. Часто в качестве основы при математическом моделировании лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном используют однокамерную модель [22].

Для решения задач настоящей работы на основе данных о концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов были получены одно- и двухкамерные модели. В качестве показателей качества построенной модели использовали коэффициент детерминации (R^2), представляющий долю дисперсии зависимой переменной (концентрации), объясняемой рассматриваемой моделью, и среднеквадратическую ошибку модели (MSE), которая представляет собой отклонения экспериментальных данных от полученных в ходе оптимизации теоретических кривых. Полученные результаты сравнительной оценки свидетельствовали о более высоком качестве двухкамерной модели как в целом (табл. 6), так и, в частности, на терминальном участке фармакокинетической кривой (рис. 4). Согласно приведённым ранее данным, терминальный период полувыведения 2-фтор-ара-А составляет примерно 20 часов [16, 17]. В настоящем исследовании усреднённые значения представленного показателя составили для бескамерной, одно- и двухкамерных моделей, соответственно, 12,2; 3,5 и 19,0 ч.

Таблица 6

Параметры качества одно- и двухкамерных моделей зависимости концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Table 6

Quality parameters of one- and two-chamber models of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

Модель/ Model	Ошибка модели/ Mean Squared Error (MSE)	Коэффициент детерминации/ Coefficient of determination (R^2)
Однокамерная/ One-chamber model	253,7	0,988
Двухкамерная / Two-chamber model	165,1	0,994

Результаты анализа взаимосвязей индивидуальных ФКП и возможностей их аппроксимации свидетельствовали о том, что для корректировки терапии необходим как учёт клинко-физиологических особенностей пациентов, так и применение мате-

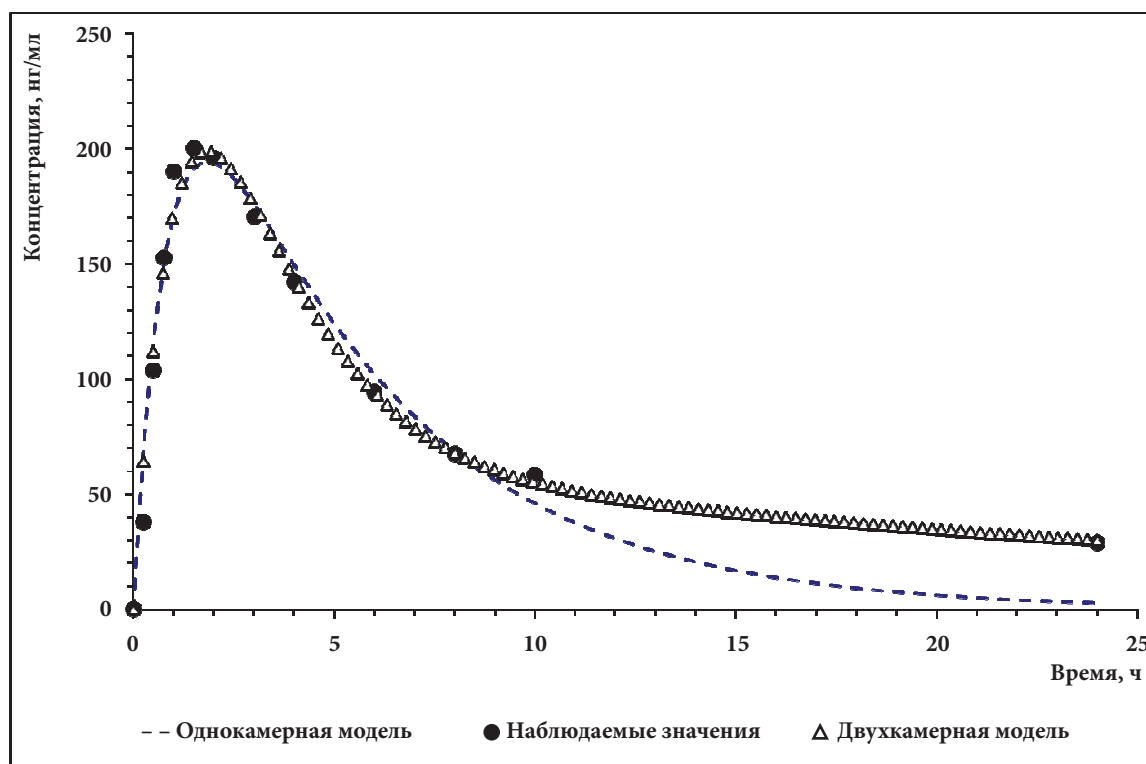


Рис. 4. Модельные (однокамерная и двухкамерная модели) и наблюдаемые усреднённые значения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 4. Model (one-chamber and two-chamber models) and observed averaged values of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

матических моделей фармакокинетики. Для случая перорального приёма препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² в качестве основы целесообразно использовать двухкамерную модель.

Обсуждение / Discussion

Как правило, для определённого лекарственного препарата или его активного метаболита имеется субстратная специфичность, которая обусловлена гено- и фенотипом организма пациента, индивидуальную активность которых можно оценить лабораторными методами. В результате на основании оценки в динамике концентрации конкретного метаболита в плазме крови пациента формируется индивидуальная фармакокинетика лекарственного препарата [2].

Сложная система кинетики лекарственного препарата зависит от генотипических и фенотипических особенностей конкретного человека, которые необходимо учитывать при реализации одного из основополагающих принципов персональной медицины: «подходящая доза подходящего лекарства для данного пациента». Внедрение принципов персонализированной медицины естественно направлено на повышение качества лечения [23]. Для приемлемой

клинической аппроксимации с целью индивидуального выбора дозировки целесообразно использование фармакокинетических моделей, позволяющих, в отличие от бескамерного подхода, количественно оценивать все основные этапы метаболизма лекарственного препарата [24].

Проведённое нами исследование, изложенное в данной статье, убедительно показывает необходимость индивидуального подбора эффективной дозы лечения. В нашем случае даже учёт площади поверхности тела пациента при расчёте необходимой дозы препарата не ликвидировал значительные индивидуальные различия метаболического профиля медикаментозной субстанции. Это входит в некоторое противоречие с постулированными стандартными схемами лечения препаратами, особенно с узким терапевтическим диапазоном.

Использованная в исследовании аналитическая технология высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием позволяет адекватно оценить индивидуальный метаболический фенотип и реализовать на практике концепцию фармакометабономики персональной лекарственной терапии, сформулированной авторами [25].

Выводы / Conclusion

1. Разработанная и валидированная методика количественного определения концентрации 2-фтор-ара-А — активного метаболита флударабин фосфата в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием — позволила достичь цели исследования.
2. Установлена значительная индивидуальная вариабельность основных фармакокинетических показателей при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м², так коэффициент вариации составил 42 %, $T_{\max}$ — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. Через 24 ч после приёма исследуемого препарата максимальная и минимальная концентрации в плазме крови метаболита флударабина у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом различались в 9 раз.
3. Индивидуальная вариабельность отдельных фармакокинетических параметров, в частности, характеризующих всасывание ($C_{\max}/AUC_{0-t}$) и общий клиренс активного метаболита флударабина, статистически значимо связана с сочетанием гендерно-антропометрических факторов.
4. При пероральном приёме препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов достаточно адекватно аппроксимируется двухкамерной фармакокинетической моделью.
5. Подбор индивидуального курса терапии пациентов с В-клеточным хроническим лимфо-

лейкозом препаратом с МНН флударабин целесообразно осуществлять на основании учёта гендерно-антропометрических характеристик и математического моделирования показателей фармакокинетики активного метаболита флударабин фосфата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторский коллектив заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The author's team declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов. Родионов Г.Г. — концепция исследования, редактирование статьи; Шантырь И.И., Светкина Е.В., Фарапонова М.В. — обзор литературы, расчёты, написание статьи; Василюк В.Б. — концепция исследования, расчёты, написание статьи; Колобова Е.А. — концепция исследования, написание статьи; Вerveда А.Б. — обзор литературы, расчёты; Сыраева Г.И., Захаров К.А. — обзор литературы, написание статьи.

Participation of authors. Rodionov GG — research concept, article editing; Shantyr II, Svetkina EV, Faraponova MV — literature review, calculations, article writing; Vasilyuk VB — research concept, calculations, article writing; Kolobova EA — research concept, article writing; Verveда AB — literature review, calculations; Syraeva GI, Zakharov KA — literature review, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Родионов Геннадий Георгиевич

e-mail: rodgeorgeor@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6237-7848

SPIN-код: 6471-3933

д. м. н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации, в. н. с. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Шантырь Игорь Игнатьевич

e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

ORCID ID: 0000-0003-1840-5770

SPIN-код: 8038-2999

д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации, г. н. с. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Rodionov Gennady G.

e-mail: rodgeorgeor@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6237-7848

SPIN code: 6471-3933

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication, Leading Researcher NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Shantyr Igor I.

e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

ORCID ID: 0000-0003-1840-5770

SPIN code: 8038-2999

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Research Department of Bioindication, CRO NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Василук Василий Богданович

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

SPIN-код: 1459-5548

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Колобова Екатерина Алексеевна

e-mail: Ekatkolobova911@gmail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6369-4511

SPIN-код: 6323-8882

к. х. н., с. н. с. научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Светкина Екатерина Владимировна

e-mail: moerabo4eemilo@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9540-5980

SPIN-код: 4224-5518

врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитологических, гематологических и общеклинических методов исследования отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Фарапонова Мария Валерьевна

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

SPIN-код: 9006-2074

заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Верведа Алексей Борисович

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

к. м. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

SPIN-код: 9650-5671

заместитель управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия; очный аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаров Константин Анатольевич

e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

SPIN-код: 2537-4635

заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Vasilyuk Vasily B.

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

SPIN code: 1459-5548

Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; Managing The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Kolobova Ekaterina A.

e-mail: Ekatkolobova911@gmail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6369-4511

SPIN code: 6323-8882

Cand. Sci. Chemical, Senior Researcher of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Svetkina Ekaterina V.

e-mail: moerabo4eemilo@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9540-5980

SPIN code: 4224-5518

doctor of clinical laboratory diagnostics of the Laboratory of Cytological, Hematological and general clinical research methods of the Department of Laboratory Diagnostics NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Faraponova Maria V.

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

SPIN code: 9006-2074

deputy Manager for Scientific Work The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Verveda Aleksey B.

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Golikov Research Center of Toxicology St. Petersburg, Russia; Senior Researcher of Scientific Work The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Syraeva Gulnara I.

Corresponding author

e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

SPIN code: 9650-5671

deputy Quality Manager The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Zakharov Konstantin A.

e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

SPIN code: 2537-4635

deputy Manager The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Литература / References

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб.: Интермедика; 2000. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu. Saint Petersburg: Intermedika; 2000. (In Russ).]
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм; 2004. [Kukes VG. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty. Moscow: Reafarm; 2004. (In Russ).]
3. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
4. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85. [The rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union, approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 №. 85] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026107> Ссылка активна на 01.06.2021.
5. Bogni A, Monshouwer M, Moscone A, Hidestrand M, Ingelman-Sundberg M, Hartung T, Coecke S. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles. *Toxicol in Vitro*. 2005;19(5):621-9. doi: 10.1016/j.tiv.2005.04.001.
6. Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(8):668-76. doi: 10.1038/nrd1157.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(5):77-83. [Sychev DA. Klinicheskaya farmakogenetika kak put' k personalizirovannoi meditsine: opravdany li nadezhdy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005;14(5):77-83. (In Russ).]
8. Карабекова Б.А. Персонализированная медицина. Путь к эффективной и безопасной фармакотерапии. *Наука, техника и образование*. 2018;3(44):66-68. [Karabekova BA. Personalized medicine. The path to effective and safe pharmacotherapy. *Science, technology and education*. 2018;3(44):66-68. (In Russ).]
9. Jain KK. Personalised medicine for cancer: from drug development into clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(9):1463-76. doi: 10.1517/14656566.6.9.1463
10. WHO. Int [Internet]. World Health Organization Available from: [https://www.who.int/bulletin/archives/79\(4\)373.pdf](https://www.who.int/bulletin/archives/79(4)373.pdf)
11. Cancer.gov [Internet]. U.S. National Cancer Institute at the National Institutes of Health Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>
12. Ivaturi V, Dvorak CC, Chan D, Liu T, Cowan MJ, Wahlstrom J, Long-Boyle J. Pharmacokinetics and model-based dosing to optimize fludarabine therapy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1701-1713. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.021.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Флударабел [Instructions for the medical use of the drug fludarabine] (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a4eb8fc-8b89-40ff-82e9-fb59c9fd90e5&t= Ссылка активна на 01.06.2021.
14. Medicines.org.uk [Internet]. EMA. Arch Intern Med., 15, 868-881 (1915)., Fludara oral 10 mg film-coated tablet. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1288/smpc>
15. Punt AM, Langenhorst JB, Egas AC, Boelens JJ, van Kesteren C, van Maarseveen EM. Simultaneous quantification of busulfan, clofarabine and F-ARA-A using isotope labelled standards and standard addition in plasma by LC—MS/MS for exposure monitoring in hematopoietic cell transplantation conditioning. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017;1055-1056:81-85. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.04.025.
16. Guideline on bioanalytical method validation [Internet]. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev/1 Corr.2, 21.07.2011. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
17. Huang L, Lizak P, Dvorak CC, Aweeka F, Long-Boyle J. Simultaneous determination of fludarabine and clofarabine in human plasma by LC—MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;960:194-9. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.04.045.
18. Ng ESM, Kangarloo SB, Daly A. Improved quantitative method for fludarabine in human plasma by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013;931:103-10. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.05.012.
19. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. JCM, biomedicine pi PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306-14. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.
20. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. — 192 с. [Miroshnichenko II. Osnovy farmakokinetiki. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. (In Russ).]
21. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of Vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed staphylococcus aureus infections. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):127-39. doi: 10.1002/phar.1531.
22. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Чукина М.А., Царев И.Л., Вартанова О.А., Морозова Т.Е. Математическое моделирование параметров фармакокинетики ванкомицина: возможности и сравнение с результатами терапевтического лекарственного мониторинга. *Биомедицина*. 2018;4(4):51-62. [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Lukina MV, Andrushchishina TB, Chukina MA, Tsarev IL, Vartanova OA, Morozova TE. Mathematical modeling of vancomycin pharmacokinetics parameters: opportunities and comparison with the results of therapeutic drug monitoring. *Journal Biomed*. 2018;4(4):51-62. (In Russ).]
23. Пальцев М.А., Балушкина Н.Н. Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств / Материалы Научной сессии Общего собрания членов РАН «Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств»; Декабрь 8, 2015; Москва. [Pal'tsev M. A., Belushkina N.N. Nauchnye osnovy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv / Materialy Nauchnoi sessii Obshchego sobraniya chlenov RAN «Nauchnye osnovy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv»; Dekabrya 8, 2015; Moscow. (In Russ).] Доступно по: <https://istina.msu.ru/collections/155590118/> Ссылка активна на 01.06.2021
24. Бондарева И.Б. Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М.: 2001. [Bondareva I.B. Matematicheskoe modelirovanie v farmakokinetike i farmakodinamike: Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Moscow: 2001. (In Russ).] Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19171468>
25. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, Nicholson JK. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature*. 2006; 440(7087):1073-7. doi: 10.1038/nature04648.

Поступила: 19.06.2021 г.

Принята к публикации: 30.06.2021

Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней

Иващенко Д. В.^{1,2}, Федина Л. В.¹, Буромская Н. И.³, Шиманов П. В.³, Дейч Р. В.³, Настович М. И.³, Акмалова К. А.¹, Качанова А. А.¹, Гришина Е. А.¹, Савченко Л. М.¹, Шевченко Ю. С.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² — Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Пенза, Россия

³ — ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация. Введение. Антипсихотики являются основными препаратами для лечения расстройств шизофренического спектра. Фармакодинамические генетические факторы активно изучаются для повышения точности подбора антипсихотиков на основе фармакогенетического тестирования. Цель настоящего исследования: установить ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, DRD3, DRD4, HTR2A, COMT, ZNF804A и ANKS1B с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней наблюдения. Материалы и методы. В исследование были включены 68 подростков с установленным диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство на момент поступления (F23.0-9 по МКБ-10). Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Эффективность антипсихотиков оценивалась при помощи шкал Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). Безопасность фармакотерапии оценивалась по шкалам UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). Определение полиморфных вариантов генов DRD2 rs1800497 (C>T), DRD3 rs6280 (C>T), DRD3 rs324026 (C>T), DRD4 rs1800955 (C>T), HTR2A rs6313 (T>C), COMT rs4680 (Val158Met, G>A), ZNF804A rs1344706 (A>C), ANKS1B rs7968606 (C>T) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Результаты. У носителей аллели T DRD2 rs1800497 подшкала PANSS «Продуктивная симптоматика» сильнее редуцировалась на 14-й (Me=-7,0 [-9,0; -5,0] vs. Me=-7,0 [-8,0; -2,0]; p=0,018) и 28-й день наблюдения (Me=-11,0 [-9,0; -5,5] vs. Me=-8,0 [-8,0; -2,0]; p=0,019). Также более выраженное улучшение состояния по шкале CGAS на 14-й день наблюдения было отмечено у носителей TC+CC HTR2A rs6313 (Me=2,0 [1,0; 3,0] vs. Me=2,0 [1,0; 2,0]; p=0,029). У гомозиготных носителей DRD3 rs324026 (TT) на 28-е сутки терапии был значимо ниже балл шкалы SAS (Me=0,5 [0,0; 1,0] vs. Me=1,0 [0,0; 5,0]; p=0,016) и подшкалы UKU «Неврологические нарушения» на 28-е сутки приёма антипсихотиков (Me=0,0 [0,0; 0,0] vs. Me=1,0 [0,0; 3,8]; p=0,005). Также у носителей DRD3 rs324026 (TT) была ниже выраженность акатизии по шкале BARS. У носителей аллели T DRD4 rs1800955 балл шкалы SAS на 28-е сутки терапии был выше по сравнению с гомозиготами CC (Me=1,0 [0,0; 4,0] vs. Me=0,0 [0,0; 1,0]; p=0,036). Заключение. Полиморфный вариант DRD2 rs1800497 был предиктором лучшей редукции продуктивной симптоматики, аналогичную связь продемонстрировал HTR2A rs6313. DRD3 rs324026 и HTR2A rs6313 были ассоциированы с меньшей частотой неврологических нежелательных реакций и акатизии. Напротив, носители полиморфного варианта DRD4 rs1800955 были более склонны к нежелательным реакциям на фоне фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика; антипсихотики; подростки; острый психотический эпизод; эффективность; безопасность; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования:

Иващенко Д. В., Федина Л. В., Буромская Н. И., Шиманов П. В., Дейч Р. В., Настович М. И., Акмалова К. А., Качанова А. А., Гришина Е. А., Савченко Л. М., Шевченко Ю. С., Сычёв Д. А. Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):78-88. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-78-88>

Analysis of associations between pharmacodynamic genetic factors and antipsychotics' effectiveness and safety in adolescents with acute psychotic episodes taking antipsychotics during a 28-day follow-up

Ivaschenko DV^{1,2}, Fedina LV¹, Buromskaya NI³, Shimanov PV³, Deitsch RV³, Nastovich MI³, Akmalova KA¹, Kachanova AA¹, Grishina EA¹, Savchenko LM¹, Shevchenko YS¹, Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² — PIFTPh — Branch Campus of the FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» MOH, Penza, Russia

³ — Moscow State Budgetary Health Care Institution «Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Antipsychotics are the main drugs for treatment of schizophrenia spectrum disorders. Pharmacodynamic genetic factors are being actively studied to improve the accuracy of antipsychotic selection based on pharmacogenetic testing. *Purpose of this study:* to establish associations of genetic polymorphisms of the *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR2A*, *COMT*, *ZNF804A*, and *ANKK1* genes with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode during a 28-day follow-up. *Materials and methods.* The study included 68 adolescents with an established diagnosis of acute polymorphic psychotic disorder at the time of admission (F23.0-9 according to ICD-10). All patients received an antipsychotic as their main therapy. Patients were monitored for 28 days. The effectiveness of antipsychotics was assessed using the Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). The safety of pharmacotherapy was assessed using the UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). From each patient we obtained a buccal scraped epithelium, extracted DNA from it by sorbent method and detected carriage of genetic polymorphisms *DRD2* rs1800497 (C>T), *DRD3* rs6280 (C>T), *DRD3* rs324026 (C>T), *DRD4* rs1800955 (C>T), *HTR2A* rs6313 (T>C), *COMT* rs4680 (Val158Met, G>A), *ZNF804A* rs1344706 (A>C), *ANKK1* rs7968606 (C>T) by real-time PCR. *Results.* *DRD2* rs1800497 T allele carriers had a stronger reduction in the PANSS subscore «Productive Symptomatology» on day 14 (Me=-7.0 [-9.0;-5.0] vs Me=-7.0 [-8.0;-2.0]; $p=0.018$) and day 28 of follow-up (Me=-11.0 [-9.0;-5.5] vs Me=-8.0 [-8.0;-2.0]; $p=0.019$). Also, greater improvement on the CGAS scale on day 14 of follow-up was seen in TC+CC *HTR2A* rs6313 carriers (Me=2.0 [1.0;3.0] vs. Me=2.0 [1.0;2.0]; $p=0.029$). *DRD3* rs324026 homozygous carriers (TT) had a significantly lower SAS score (Me=0.5 [0.0; 1.0] vs. Me=1.0 [0.0; 5.0]; $p=0.016$) and UKU subscore «Neurological Disorders» on 28 days of antipsychotic therapy (Me=0.0 [0.0; 0.0] vs. Me=1.0 [0.0; 3.8]; $p=0.005$). *DRD3* rs324026 TT carriers also had lower severity of akathisia according to the BARS scale. Carriers of the T *DRD4* rs1800955 allele had a higher SAS scale score on day 28 of therapy compared with CC homozygotes (Me=1.0 [0.0;4.0] vs Me=0.0 [0.0;1.0]; $p=0.036$). *Conclusion.* The *DRD2* rs1800497 was a predictor of better reduction of productive symptoms; *HTR2A* rs6313 demonstrated a similar association. The *DRD2* rs1800497 polymorphic variant was a predictor of better reduction of productive symptomatology; *HTR2A* rs6313 demonstrated a similar association. *DRD3* rs324026 and *HTR2A* rs6313 were associated with a lower frequency of neurological adverse reactions and akathisia. In contrast, carriers of the *DRD4* rs1800955 were more prone to adverse reactions on pharmacotherapy.

Keywords: pharmacogenetics; antipsychotics; adolescents; acute psychotic episodes; effectiveness; safety; pharmacogenetic testing

For citation:

Ivaschenko DV, Fedina LV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitsch RV, Nastovich MI, Akmalova KA, Kachanova AA, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Analysis of associations between pharmacodynamic genetic factors and antipsychotics' effectiveness and safety in adolescents with acute psychotic episodes taking antipsychotics during a 28-day follow-up. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):78-88. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-78-88>

Введение / Introduction

Антипсихотики являются основными препаратами при лечении расстройств шизофренического спектра, а также психотических состояний другого генеза [1]. Основным механизмом действия антипсихотиков является антагонизм к дофаминовым рецепторам второго типа (*D2*) [2]. Но данное утверждение относится только к антипсихотикам первой генерации. Антипсихотики второй генерации отличаются тем, что имеют меньшее сродство к *D2*-рецепторам и воздействуют преимущественно через дофаминовые рецепторы 4-го типа (*D4*) и рецепторы серотонина [3]. Отличия в спектре аффинности к рецепторам

обуславливают различия нежелательных реакций: экстрапирамидные симптомы для антипсихотиков первой и метаболические нарушения — для антипсихотиков второй генерации [2].

По обобщённым данным, от 40 до 80 % пациентов с расстройствами шизофренического спектра не отвечают на терапию антипсихотиками [4]. В том числе это связано с плохой приверженностью лечению, ведь антипсихотики вызывают многочисленные нежелательные реакции. Дети и подростки являются группой риска в плане плохой переносимости антипсихотиков [5].

Одним из способов повысить эффективность и безопасность терапии является персонализированный подбор дозы препарата. Наиболее изученным

методом является фармакогенетическое тестирование [6]. На сегодня существуют рекомендации по подбору дозы нескольких антипсихотиков на основе генотипа CYP2D6 [6]. Эта область активно изучается, и перспективными считаются гены фармакодинамических факторов. К фармакодинамическим факторам антипсихотиков относят рецепторы, ферменты и белки-переносчики, через которые осуществляется действие препарата. Генами-кандидатами являются представители системы обмена моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин), а также другие значимые факторы [3].

Изменение уровня экспрессии генов рецепторов дофамина может существенным образом влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии шизофрении [7]. Поэтому полиморфизмы генов рецепторов дофамина достаточно широко изучены. В поле зрения учёных преимущественно попадают рецепторы дофамина 2, 3 и 4-го типов, поскольку в основном они связаны с фармакодинамикой антипсихотиков [3]. Существуют несколько мета-анализов, подтверждающих связь между носительством полиморфизмов гена DRD2 и недостаточным ответом на антипсихотики [8, 9]. Полиморфизм DRD3 rs6280 также демонстрировал ассоциацию с исходами лечения антипсихотиками [10, 11]. Связь полиморфизмов гена DRD4 с эффективностью антипсихотиков неоднозначна. Есть данные о влиянии полиморфных вариантов rs1800955 и rs4646984 на риск шизофрении, но не было выявлено связи с эффективностью антипсихотиков [12, 13]. Дальнейшее изучение гена актуально на сегодня.

Серотонинергическая система преимущественно связана с ответом на антипсихотики второй генерации. Известно, что полиморфный вариант HTR2A rs6313 может влиять на плотность серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} в различных областях головного мозга [14]. Мета-анализ, проведённый *Gressier F et al.* (2016 г.), выявил значимые ассоциации полиморфизмов генов HTR2A, HTR3A с параметрами эффективности клозапина [15]. Значимость HTR2A rs6313 как предиктора эффективности рисперидона и оланзапина у пациентов с шизофренией была подтверждена в недавнем исследовании *Maffioletti E et al.* (2020 г.) [16].

Ген COMT является перспективным геном-кандидатом для изучения фармакологического ответа на антипсихотики за счёт того, что он кодирует фермент, участвующий в разрушении нейротрансмиттеров, в том числе дофамина. Проведённый *Chen H et al.* (2015 г.) метаанализ установил, что носители аллели Met полиморфного варианта COMT Val158Met (rs4680) ассоциировались с лучшим ответом на антипсихотики [17].

Кроме изучения «классических» фармакогенетических маркеров лекарственного ответа на антипсихотики, учёным интересны и новые гены-кандидаты. Например, ген ANKS1B кодирует белок, который необходим для регуляции процессинга γ-секретазой

белка-предшественника амилоида (APP) [18]. Недавно появились данные, показывающие связь между полиморфизмами этого гена и ответом на антипсихотики [19, 20]. Также заслуживает внимания и другой ген — ZNF804A, который кодирует цинк-пальцевую протеазу и, вероятно, играет роль в развитии нервной системы [21]. Найдены ассоциации ZNF804A rs1344706 с параметрами эффективности антипсихотиков при шизофрении [21].

Большинство исследований фармакодинамических генетических факторов проведены на взрослых пациентах. Отмечается явный недостаток работ, проведённых на детях и подростках с психотическими расстройствами [22]. Проблема в том, что большинство исследований по фармакогенетике антипсихотиков у детей включали пациентов с расстройствами аутистического спектра [22].

Цель нашего исследования: проанализировать ассоциации фармакодинамических генетических факторов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней наблюдения.

Наше исследование позволит расширить доказательную базу по фармакогенетике антипсихотиков у данного контингента пациентов, пока ещё недостаточно изученного.

Материалы и методы / Material and methods

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Протокол №3 от 06.06.2018 г.) и ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой» ДЗМ (Протокол №2 от 14.06.2018 г.).

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу (ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ). В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в больницу в период с 20.06.2018 по 20.03.2020 г.

В исследовании участвовали 68 подростков с установленным диагнозом на момент поступления в стационар «Острое полиморфное психотическое расстройство» (F23.0-9 согласно МКБ-10). Включение в исследование производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу. Каждый пациент и его законный представитель подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяют идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими.

Критерии включения:

1. Возраст от 10 до 18 лет.
2. Клинически верифицированный острый психотический эпизод.
3. Назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии.
4. Согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
2. Положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства.
3. Противопоказания к приёму антипсихотиков.
4. Отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Оценка психического состояния пациента проводилась три раза: на момент включения в исследование, на 14-й день наблюдения и на 28-й день наблюдения. После этого пациент завершал своё участие в исследовании.

Для оценки тяжести психического состояния применялись специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [23], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [24], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [25]. Динамические изменения данных шкал использовались для оценки эффективности психофармакотерапии.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [26], Simpson-Angus Scale (SAS) [27], Barnes Akathisia rating scale (BARS) [28]. Эти шкалы имеют числовые значения, чем выше значение — тем больше выраженность симптомов. Но UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных неблагоприятных побочных реакций у пациента.

Исследователь не влиял на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе. Для анализа учитывали суточную дозу антипсихотика, не разделяя один и тот же препарат по пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [29]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту не менее чем на 3 дня.

Лабораторная часть / Laboratory section

От каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования. Биоматериал замораживался, транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре -77 °С.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование

образцов происходило по мере их поступления в период с 25 апреля 2019 г. по 15 мая 2020 г.

Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом.

Определение полиморфных вариантов генов DRD2 rs1800497 (C>T), DRD3 rs6280 (C>T), DRD3 rs324026 (C>T), DRD4 rs1800955 (C>T), HTR2A rs6313 (T>C), COMT rs4680 (Val158Met, G>A), ZNF804A rs1344706 (A>C), ANKS1B rs7968606 (C>T) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка результатов / Statistical processing of results

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Средние значения, ввиду малочисленной выборки, представлены в результатах как медиана и квартили — Me [Q1; Q3]. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи χ^2 Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Расчёт соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [30].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта DRD2 rs1800497 (C>T) были выделены две группы: CC и CT+TT. Для полиморфного варианта COMT rs4680 (Val158Met, G>A) при описании результатов использовалось традиционное обозначение генотипов как Val/Val и Val/Met+Met/Met.

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в том числе влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

Результаты / Results

1. Клинико-демографические характеристики пациентов, ассоциации с изученными полиморфными вариантами генов / Clinical and demographic characteristics of patients, associations with studied polymorphic gene variants

Средний возраст участников исследования составлял $15,06 \pm 1,67$ года. Большинство участников были мужского пола (60,3 %, $n=41$).

При поступлении все подростки соответствовали критериям диагноза F23 по МКБ-10 «Острое полиморфное психотическое расстройство». В процессе клинического наблюдения устанавливался уточненный диагноз. У 34 (50 %) пациентов диагноз F23 остался без изменений, у 20 человек (29,4 %) установлен диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), у 6 (8,8 %) — шизоаффективного расстройства (F25 по МКБ-10). Также встречались диагнозы F21 (8,8 %) и F22 (2,9 %). В 57,6 % случаев острый психотический эпизод у пациента был впервые в жизни. Наиболее часто в качестве ведущего диагностировался галлюцинаторно-параноидный синдром (69,1 %), на втором месте — параноидный (14,7 %), одинаково часто наблюдались депрессивно-параноидный (7,4 %) и маниакально-параноидный (7,4 %); у одного пациента ведущий синдром был кататонический.

Назначенные пациентам антипсихотики представлены в таблице 1. Кроме того, в первые 2 недели антидепрессант дополнительно назначался 12 пациентам (17,6 %), нормотимик — 11 пациентам (16,2 %). В период с 15-го по 28-й день антидепрессант назначался 21 пациенту (30,9 %), нормотимик — 19 пациентам (27,9 %). Было также учтено использование тригексифенидила для коррекции экстрапирамидных симптомов: 52 пациента в первые 14 дней и 49 пациентов в период с 15-го по 28-й день.

Распределение генотипов всех полиморфизмов и их соответствие закону Харди-Вайнберга представлено в табл. 2.

Было проведено сравнение сопоставимости клинических и демографических параметров между носителями различных генотипов полиморфных вариантов исследованных генов.

Было установлено, что у носителей полиморфного варианта GT+TT ZNF804A rs1344706 (G>T) реже назначался дополнительный препарат в первые 14 дней терапии (65,9 % против 92,6 % соответственно, $p=0,018$), помимо основного антипсихотика, также у носителей данного полиморфного варианта была ниже частота присоединения нормотимика (7,3 % против 29,6 %, $p=0,02$).

Пациентам с «дикиим» генотипом AA ZNF804A rs1344706 (A>C) чаще назначался дополнительный антипсихотик между 14-м и 28-м днём терапии (81,5 против 48,8 %, $p=0,01$).

Носители полиморфизма HTR2A rs6313 (T102C) чаще принимали нормотимик между 14-м и 28-м днем (35,3 против 5,9 %, $p=0,027$), что значимо отличалось от носителей гомозигот TT.

При сравнении частоты назначения антипсихотиков первого и второго поколения было выявлено, что у носителей полиморфного варианта COMT rs4680 гораздо чаще назначался антипсихотик второй генерации (45,3 против 13,3 %, $p=0,034$). А у гомозигот Val/Val чаще назначался антипсихотик первой генерации (86,7 против 54,7 %, $p=0,034$).

При проведении анализа дозировок антипсихотиков между носителями различных полимор-

Таблица 1
Антипсихотики, назначенные пациентам в качестве основного и сопутствующего на период наблюдения
Table 1
Antipsychotics prescribed to patients as the main and concomitant for the follow-up period

Основной антипсихотик / The main antipsychotic	С 1-го по 14-й день / From 1 to 14 days		С 15-го по 28-й день / From the 15th to the 28th day	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Галоперидол	41	60,3	32	47,1
Трифлуоперазин	3	4,4	5	7,4
Рisperидон	9	13,2	9	13,2
Клозапин	6	8,8	7	10,3
Зуклопентиксол	2	2,9	3	4,4
Оланзапин	7	10,3	9	13,2
Палиперидон	0	0,0	1	1,5
Тиоридазин	0	0,0	1	1,5
Левомепромазин	0	0,0	1	1,5
Второй антипсихотик / The second antipsychotic	С 1-го по 14-й день / From 1 to 14 days		С 15-го по 28-й день / From the 15th to the 28th day	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Не применялся	30	44,1	26	38,2
Хлорпромазин	11	16,2	12	17,6
Левомепромазин	14	20,6	14	20,6
Галоперидол	2	2,9	5	7,4
Рisperидон	1	1,5	4	5,9
Клозапин	2	2,9	4	5,9
Трифлуоперазин	3	4,4	0	0
Зуклопентиксол	2	2,9	0	0
Оланзапин	2	2,9	0	0
Тиоридазин	1	1,5	0	0
Сулпирид	0	0	1	1,5
Кветиапин	0	0	1	1,5
Арипипразол	0	0	1	1,5

Таблица 2

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов с результатами анализа на соответствие распределению по Харди-Вайнбергу

Table 2

Distribution of genotype frequencies of the studied polymorphisms with the results of analysis for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium

Полиморфизм / Polymorphism	Генотип / Genotype	n	%	χ^2	p
DRD2 rs1800497 (C>T)	CC	41	60,29	0,0474	>0,05
	CT	24	35,29		
	TT	3	4,41		
DRD3 rs6280 (C>T)	CC	3	4,41	15,2944	0.0004
	CT	48	70,59		
	TT	17	25,00		
DRD3 rs324026 (C>T)	CC	4	5,88	3,5602	>0,05
	CT	37	54,41		
	TT	27	39,71		
DRD4 rs1800955 (C-521T)	CC	15	22,06	1,4756	>0,05
	CT	39	57,35		
	TT	14	20,59		
HTR2A rs6313 (T102C)	TT	17	25,00	0,8928	>0,05
	TC	30	44,12		
	CC	21	30,88		
COMT rs4680 (G>A)	GG	15	22,06	0,0671	>0,05
	GA	35	51,47		
	AA	18	26,47		
ANKS1B rs7968606 (C>T)	CC	54	79,41	0,8955	>0,05
	CT	14	20,59		
	TT	0	0,00		
ZNF804A rs1344706 (A>C)	AA	27	39,71	3,0192	>0,05
	AC	26	38,24		
	CC	15	22,06		

фных вариантов статистически значимое различие было получено только для полиморфного варианта ZNF804A rs1344706. У носителей AC+CC на 21—23-й день доза антипсихотиков была ниже по сравнению с гомозиготами AA (Me= 262,5 [237,0; 585,0] vs. Me=365,0 [220,0; 585,0]; $p=0,025$).

2. Исходная выраженность психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов исследуемых генов / The initial severity of psychotic symptoms depending on the carrier of polymorphic variants of the studied genes

В результате анализа степени выраженности психотической симптоматики на основании значений шкал CGI-S, CGAS и PANSS было установлено следующее.

Носители полиморфного варианта DRD3 rs324026 в гомозиготном состоянии (CC) отличались боль-

шей тяжестью симптоматики согласно CGI-S: 5 [5; 6] против 5 [4; 5] у носителей AA+AC ($p=0,035$).

Носители полиморфного варианта CT+TT ANKS1B rs7968606 отличались более высоким баллом шкалы PANSS (Me=86,0 [36,0;47,0] vs. Me=79,5 [71,0; 89,3]; $p=0,044$) и её подшкалы «Общие симптомы» (Me=40,0 [36,0;47,3] vs. Me=35,5 [30,0; 41,3]; $p=0,021$).

3. Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности фармакотерапии / Associations of polymorphic variants of the studied genes with the parameters of the effectiveness of pharmacotherapy

У носителей генотипа TC+CC HTR2A rs6313 было зафиксировано более выраженное улучшение состояния по шкале CGAS на 14-й день наблюдения, чем у носителей генотипа TT (Me=2,0 [1,0; 3,0] vs. Me=2,0 [1,0; 2,0]; $p=0,029$).

Также было установлено, что у носителей генотипов СТ+ТТ DRD2 rs1800497 было более выраженное снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» на 14-й (Me=-7,0 [-9,0; -5,0] vs. Me=-7,0 [-8,0; -2,0]; $p=0,018$) и 28-й день наблюдения (Me=-11,0 [-9,0; -5,5] vs. Me=-8,0 [-8,0; -2,0]; $p=0,019$), чем у носителей генотипа СС.

Носительство генотипа Val/Val полиморфизма COMT rs4680 ассоциировалось с более выраженным снижением балла подшкалы PANSS «Общая симптоматика» (Me=-13,0 [-19,0; -9,0] vs. Me=-9,0 [-13,0; -6,0]; $p=0,033$) и общего балла шкалы PANSS (Me=-29,0 [-43,0; -21,0] vs. Me=-23,5 [-30,0; -15,3]; $p=0,027$) на 28-й день наблюдения, чем у носителей Val/Met+Met/Met.

4. Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами безопасности фармакотерапии / Associations of polymorphic variants of the studied genes with the safety parameters of pharmacotherapy

4.1. Анализ шкалы UKU SERS / Scale analysis UKU SERS

У носителей генотипов СТ+ТТ DRD4 rs1800955 был выше общий балл шкалы UKU (Me=5,0 [2,0; 10,0] vs. Me=3,0 [1,0; 3,0]), а также её подшкалы «Психические нарушения» (Me=2,0 [1,0; 5,0] vs. Me=1,0 [0,0; 2,0]) на 28-е сутки терапии по сравнению с носителями генотипа СС.

У гомозиготных носителей полиморфизма DRD3 rs324026 (генотип ТТ) балл подшкалы UKU «Неврологические нарушения» на 28-е сутки приёма антип-

сихотиков был ниже по сравнению с носителями аллели С (Me=0,0 [0,0; 0,0] vs. Me=1,0 [0,0; 3,8]; $p=0,005$).

4.2. Анализ шкалы BARS / Scale analysis BARS

Гомозиготные носители полиморфного варианта DRD3 rs324026 демонстрировали меньшую выраженность акатизии согласно шкале BARS на 14-е и 28-е сутки терапии (Рис. 1).

У носителей «дикий» аллели Т HTR2A rs6313 балл шкалы BARS на 14-е сутки терапии антипсихотиками был значимо выше по сравнению с носителями аллели С (Me=2,0 [1,0; 2,5] vs. Me=1,0 [1,0; 1,0]; $p=0,049$).

4.3. Анализ шкалы SAS / Scale analysis SAS

У носителей генотипа СТ+ТТ DRD4 rs1800955 балл шкалы SAS был выше (Me=1,0 [0,0; 4,0] vs. Me=0,0 [0,0; 1,0]; $p=0,036$) на 28-е сутки терапии по сравнению с гомозиготами СС.

У гомозиготных носителей полиморфного варианта DRD3 rs324026 балл шкалы SAS на 28-е сутки приёма антипсихотиков был значимо ниже по сравнению с носителями СС+СТ (Me=0,5 [0,0; 1,0] vs. Me=1,0 [0,0; 5,0]; $p=0,016$).

4.4. Анализ частоты отдельных нежелательных реакций / Analysis of the frequency of individual adverse reactions

Анализ безопасности фармакотерапии участников исследования выявил, что у носителей полиморфного варианта ТС+СС HTR2A rs6313 реже наблюдалось увеличение длительности сна на 14-й день по сравнению с гомозиготой ТТ (0,0 против 29,4 %; $p=0,015$).

У носителей аллели Met полиморфизма COMT rs4680 реже выявлялись снижение концентрации

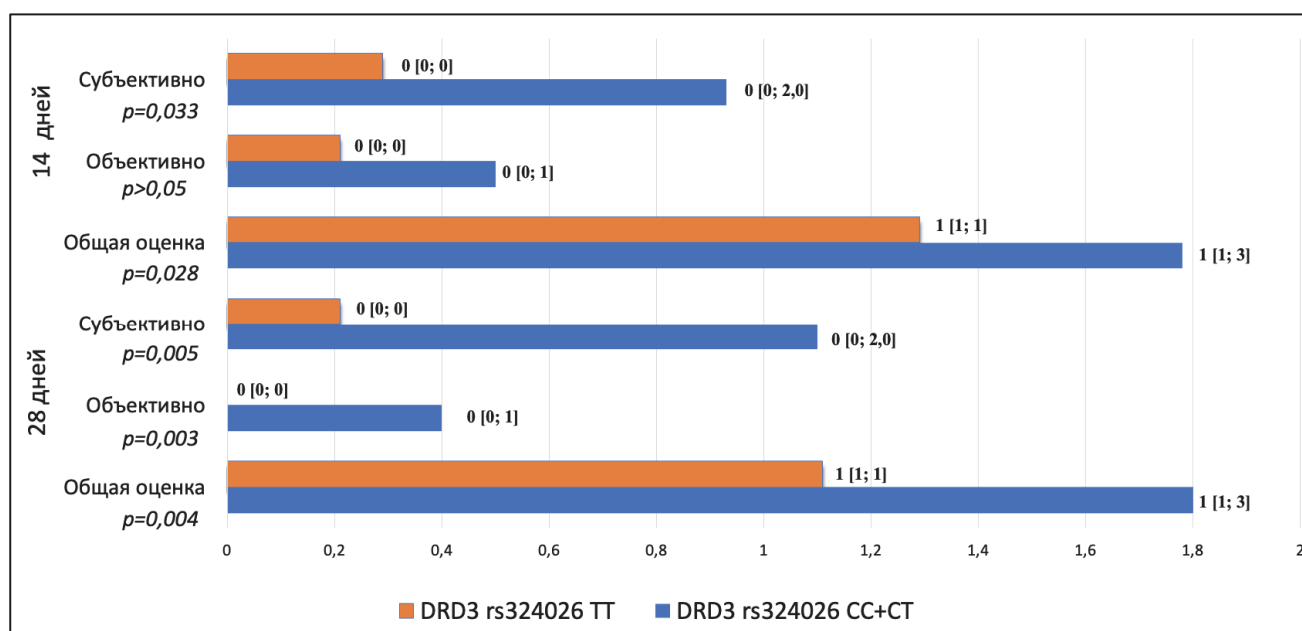


Рис. 1. Ассоциации полиморфного варианта DRD3 rs324026 с выраженностью акатизии согласно шкале BARS на 14-е и 28-е сутки приема антипсихотиков

Figure 1. Associations of the polymorphic variant of DRD3 rs324026 with the severity of akathisia according to the BARS scale on the 14th and 28th days of taking antipsychotics

внимания (1,9 против 26,7 %; $p=0,007$) и ортостатическое головокружение (22,6 против 53,3 %; $p=0,029$) на 14-е сутки терапии.

Носители генотипа AC+CC полиморфного варианта ZNF804A rs1344706 статистически значимо чаще жаловались на НР «Увеличение интенсивности сновидений» по сравнению с AA на 14-й день наблюдения (51,2 против 22,2 %; $p=0,023$).

У носителей генотипа TT DRD3 rs324026 реже отмечались ригидность мышц (3,6 против 27,5 %; $p=0,011$) и акатизия (10,7 против 37,5 %; $p=0,024$) по сравнению с носителями аллели C на 28-й день терапии антипсихотиками.

У носителей полиморфного варианта DRD4 rs1800955 (C-521T) статистически значимо чаще отмечалась любая НР на 28-й день наблюдения по сравнению с гомозиготами CC (88,7 против 60,0%; $p=0,019$).

Полиморфный вариант ANKS1B rs7968606 (C>T) был ассоциирован с появлением сыпи у пациентов на 28-й день наблюдения (14,3 против 0,0 %; $p=0,04$). Носители «дикого» генотипа CC не имели данной НР.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании мы установили значимые ассоциации полиморфных вариантов HTR2A rs6313, DRD2 rs1800497, COMT rs4680 с параметрами эффективности терапии острого психотического эпизода у подростков.

В нашем исследовании полиморфизм гена HTR2A rs6313 ассоциировался с лучшим ответом на антипсихотики, что согласуется с результатами похожих исследований, опубликованных ранее [16, 31—32].

Полиморфизм гена DRD2 rs1800497 ассоциировался с улучшением редукции продуктивной симптоматики как на 14-й, так и на 28-й день терапии. В исследованиях *Kurylev AA et al* (2018 г.) и *Shen YC et al* (2009 г.) продемонстрирована ассоциация данного полиморфизма с улучшением ответа на терапию антипсихотиками [33—34]. Однако мета-анализ *Zhang JP et al.* (2010 г.) указывает на обратное [9]. Следовательно, вопрос остаётся дискуссионным, и требуется дальнейшее пополнение доказательной базы.

У носителей генотипа Val/Val COMT rs4680 мы выявили лучший ответ на фармакотерапию по сравнению с носителями аллели Met. Данный результат может быть поставлен под сомнение, потому что носители данных аллелей отличались типом назначаемых антипсихотиков. Поскольку носители Val/Val чаще получали антипсихотик первой генерации, мы можем считать, что большее снижение баллов по шкале PANSS связано в том числе с этим фактом.

Полиморфные варианты DRD4 rs1800955, DRD3 rs324026, HTR2A rs6313, COMT rs4680, ZNF804A rs1344706, ANKS1B rs7968606 были ассоциированы с параметрами безопасности фармакотерапии.

В основном блокада дофаминовых рецепторов приводит к экстрапирамидным расстройствам [35]. Поэтому выглядит логичной ассоциация между носительством генотипа CT+TT DRD4 rs1800955 и более выраженной экстрапирамидной симптоматикой. У носителей полиморфного варианта DRD3 rs324026 экстрапирамидные нежелательные реакции, напротив, были менее выражены. Кроме того, у носителей этого полиморфизма были также менее выражены симптомы акатизии, ригидности мышц и психические нарушения. Поэтому носительство «дикой» аллели C было связано с протективным эффектом — различные НР выявлялись реже. Однако наши результаты ранее не были подтверждены в других исследованиях.

Рецепторы серотонина наиболее тесно связанные с эффективностью и безопасностью антипсихотиков второго поколения, чаще всего побочные эффекты связаны с прибавкой массы тела [36]. В нашем исследовании мы наблюдали, что у носителей «дикой» аллели T HTR2A rs6313 наблюдалась более высокая выраженность акатизии, а также пациенты чаще жаловались на увеличение продолжительности сна. Наблюдаемые НР не были связаны с различием частоты назначений нормотимиков между 14-м и 28-м днём, выявленных для носителей полиморфного варианта HTR2A rs6313, поскольку произошли в первые 14 дней наблюдения.

В нашем исследовании носительство полиморфного варианта COMT rs4680 ассоциировалось с меньшей частотой отдельных НР. Полученные результаты должны быть поставлены под сомнение, так как в нашем исследовании носители аллели Met чаще получали антипсихотик второй генерации. Следовательно, большая частота НР у носителей «дикого» генотипа Val/Val могла быть связана с приемом антипсихотиков первой генерации. В проведенных ранее исследованиях COMT rs4680 ассоциировался со снижением частоты поздней дискинезии [37, 38]. Но влияние данного полиморфного варианта на ранние эффекты приема антипсихотиков ранее не изучались. В данном случае требуется продолжение изучения ассоциаций COMT rs4680 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков. Согласно нашим результатам, не представляется возможным выявить достоверные ассоциации вследствие перекреста с влиянием фармакотерапии.

Ограничения / Limitations

В проведённом исследовании выявлено перекрёстное влияние фармакотерапии на исходы, что затрудняет установление предиктивной роли некоторых полиморфных вариантов. Пациенты в течение 28 дней наблюдения принимали не только антипсихотики, но и антидепрессанты, нормотимики, тригексифенидил. Это могло оказать влияние на результаты исследования. В исследовании не учтены такие нежелательные реакции, как уровень пролактина,

вследствие отсутствия технической возможности его регулярного измерения у всех пациентов.

Заключение / Conclusion

В результате проведённого исследования были выявлены полиморфные варианты генов фармакодинамических факторов, значимо ассоциированные с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Можно сделать следующие выводы:

1. Полиморфный вариант DRD2 rs1800497 (аллель Т) был ассоциирован с более выраженной редукцией продуктивной симптоматики на 14-е и 28-е сутки терапии.
2. Полиморфный вариант DRD3 rs324026 (генотип ТТ) ассоциировался с меньшей выраженностью неврологических нежелательных реакций на 28-е сутки. Также у них наблюдалась меньшая выраженность акатизии на 14-е и 28-е сутки наблюдения.
3. Полиморфный вариант DRD4 rs1800955 (аллель Т) ассоциировался с большей выраженностью нежелательных реакций согласно шкалам UKU и SAS на 28-е сутки.
4. Полиморфный вариант HTR2A rs6313 (аллель С)

был ассоциирован с большей редукцией психотической симптоматики согласно шкале CGAS на 14-е сутки лечения. Носительство аллели Т было связано с большей выраженностью акатизии на 14-й день терапии.

5. Полиморфный вариант ZNF804A rs1344706 (аллель С) чаще ассоциировался с нежелательной реакцией «Увеличение интенсивности сновидений» на 14-е сутки терапии.
6. Полиморфный вариант ANKS1B rs7968606 ассоциировался с жалобами пациентов на сыпь, возникшую на фоне приёма фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 18-75-00046.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Ивашченко Дмитрий Владимирович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN-код: 9435-7794

к. м. н., с. н. с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Федина Людмила Владимировна

e-mail: fedina201368@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6417-9535

Оординатор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Буромская Нина Ивановна

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-0991-4960

Заведующий отделением №1, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Ivashchenko Dmitriy V.

Corresponding author

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN code: 9435-7794

Cand. Sci. (Med.), senior research fellow of the Department of personalized medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Fedina Lyudmila V.

e-mail: fedina201368@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6417-9535

Resident, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Buromskaya Nina I.

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-0991-4960

Head of Department #1, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

Шиманов Павел Викторович

e-mail: meroving83@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9050-4776
Заведующий отделением №12,
ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Дейч Роман Витальевич

e-mail: rdeitch@yandex.ru
Зав. отделением №14, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Настович Марина Игоревна

e-mail: marinka0505@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7727-7839
Врач-психиатр, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Акмалова Кристина Анатольевна

e-mail: kriistinkaa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3505-8520
н. с. отдела молекулярной медицины НИИ Молекуляр-
ной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Качанова Анастасия Алексеевна

e-mail: aakachanova@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3194-4410
м. н. с. отдела молекулярной медицины НИИ Молеку-
лярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Гришина Елена Анатольевна

e-mail: gelana2010@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5621-8266
д.б.н., доцент, директор НИИ Молекулярной и персона-
лизированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минз-
драва России, Москва, Россия

Савченко Людмила Михайловна

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru
ORCID ID: 0000-0002-2411-3494
к. м. н., доцент, профессор кафедры наркологии ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Шевченко Юрий Степанович

e-mail: shevchenko2010@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7790-9595
д. м. н., профессор, зав. кафедрой детской психиатрии и
психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Рос-
сии, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN-код: 4525-7556
д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафе-
дрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Shimanov Pavel V.

e-mail: meroving83@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9050-4776
Head of Department #12, Moscow SBHCl «Scientific
and Practical Center for Mental Health of Children and
Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health
Department», Moscow, Russia

Deitch Roman V.

e-mail: rdeitch@yandex.ru
Cand. Sci. (Med.), Head of Department #14, Moscow SBHCl
«Scientific and Practical Center for Mental Health of Children
and Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health
Department», Moscow, Russia

Nastovich Marina I.

e-mail: marinka0505@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7727-7839
Psychiatrist, Moscow SBHCl «Scientific and Practical Center
for Mental Health of Children and Adolescents named G.E.
Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

Akmalova Kristina A.

e-mail: kriistinkaa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3505-8520
Research fellow, Department of Molecular medicine of the
research Institute of molecular and personalized medicine of
FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Kachanova Anastasia A.

e-mail: aakachanova@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3194-4410
Research fellow, Department of Molecular medicine of the
research Institute of molecular and personalized medicine of
FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Grishina Elena A.

e-mail: gelana2010@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5621-8266
Dr. Sci. (Biol.), Head, Department of Molecular medicine of
the research Institute of molecular and personalized medicine
of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Savchenko Lyudmila M.

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru
ORCID ID: 0000-0002-2411-3494
Cand. Sci. (Med.), FSBEI FPE RMACPE MOH Russia,
Moscow, Russia

Shevchenko Yuriy S.

e-mail: shevchenko2010@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7790-9595
Dr. Sci. (Med.), Professor, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia,
Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN code: 4525-7556
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS,
Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and
Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Литература / References

- Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, et al. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(2):124-132. doi: 10.1089/cap.2018.0139.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(1):3-19.
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63-76. doi: 10.1097/YIC.0b013e32836508e6.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166.
- van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, et al. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. doi: 10.3389/fpsy.2020.00094.
- Pouget JG, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol Biol*. 2014;1175:557-87. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8_14.
- Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):94-104. doi: 10.1111/bcpt.13111.
- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.
- Hwang R, Zai C, Tiwari A, et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(3):200-18. doi: 10.1038/tj.2009.65.
- Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(2):143-51. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.07.001.
- Rajagopal VM, Rajkumar AP, Jacob KS, et al. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2018; 28(1):31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314.
- Pai P, Arathil P, Kotambail A, et al. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2015;25(3):135-6. doi: 10.1097/YPG.0000000000000079.
- Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, et al. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):183-90. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.007.
- Gressier F, Porcelli S, Calati R, et al. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(2):163-185. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.035.
- Maffioletti E, Valsecchi P, Minelli A, et al. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *Drug Dev Res*. 2020;81(6):754-761. doi: 10.1002/ddr.21686.
- Chen H, Tu J, Ni P, et al. COMT genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: A Meta-analysis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;40(6):623-31. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.06.009.
- Gheri E, Novello C, D'Adamio L. Amyloid-beta protein precursor (AβetaPP) intracellular domain-associated protein-1 proteins bind to AβetaPP and modulate its processing in an isoform-specific manner. *J Biol Chem*. 2004; 279(47):49105-12. doi: 10.1074/jbc.M405329200.
- Younis RM, Taylor RM, Beardsley PM, et al. The ANKS1B gene and its associated phenotypes: focus on CNS drug response. *Pharmacogenomics*. 2019;20(9):669-684. doi: 10.2217/pgs-2019-0015.
- Kang SG, Chee IS, Lee K, et al. rs7968606 polymorphism of ANKS1B is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(2). doi: 10.1002/hup.2562.
- Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(3):193-7. doi: 10.1007/s00406-011-0235-1.
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40-49. doi: 10.1016/j.cpped.2017.12.003.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228-31. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010.
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q.
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28-37.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x.
- Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):505-14. doi: 10.1093/aje/kwn359.
- Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Effects of olanzapine and betahistine co-treatment on serotonin transporter, 5-HT2A and dopamine D2 receptor binding density. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;47:62-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.005.
- Lane HY, Chang YC, Chiu CC, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1593-5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.9.1593.
- Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev BV, et al. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):157-163. doi: 10.24869/psyd.2018.157.
- Shen YC, Chen SE, Chen CH, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43(6):600-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.005.
- Risselada AJ, Mulder H, Heerdink ER, et al. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1213-27. doi: 10.2217/pgs.11.67.
- Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(4):405-15. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.4/tlencz.
- Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6):1491-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.006.
- Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008;13(5):544-56. doi: 10.1038/sj.mp.4002142.

Поступила: 12.06.2021
Принята к публикации: 04.07.2021

Этические аспекты использования медицинских изделий с технологией Интернета тела

Хохлов А.Л.^{1,2}, Белоусов Д.Ю.³

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

² — Совет по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации

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

Аннотация. В данной статье изложены вопросы биоэтики, связанные с применением технологии Интернета тела (Internet of Bodies; IoB) в здравоохранении, т. н. медицинских IoB-изделий. Производители медицинских IoB-изделий обещают обеспечить существенную пользу для здоровья, улучшить результаты лечения и другие преимущества, но такие IoB также несут и серьёзные риски для здоровья и жизни, включая риски взлома (киберхакинга), неисправности, получения ложноположительных результатов измерений, нарушения конфиденциальности, умышленного вторжения в частную жизнь. Кроме того, медицинские IoB-изделия могут напрямую причинить физический вред человеческому телу. По мере того, как человеческая плоть будет переплетаться с оборудованием, программным обеспечением и алгоритмами, IoB будет проверять наши общественные моральные ценности и этические нормы. В частности, IoB бросят вызов представлениям о человеческой автономии и самоуправлении, поскольку они создают определённую угрозу автономии человека. Таким образом, защита автономии человека должна стать основным этическим принципом применения медицинских IoB-изделий.

Ключевые слова: этическая экспертиза; биомедицинские исследования; медицинские изделия; комитет по этике; интернет тела; интернет медицинских вещей

Для цитирования:

Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты использования медицинских изделий с технологией Интернета тела. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):89-98. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-89-98>

Ethical aspects of the Internet of Bodies

Khokhlov AL^{1,2}, Belousov DYU³

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

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

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

Abstract. This article outlines bioethical issues related to the application of the Internet of Body (IoB) technology in health care so-called medical IoB devices. Manufacturers of medical IoB devices promise to provide significant health benefits, improved treatment outcomes and other benefits, but such IoB also carry serious risks to health and life, including the risks of hacking (cyberhacking), malfunctioning, receiving false positive measurements, breaching privacy, deliberate invasion of privacy. In addition, medical IoB products can directly cause physical harm to the human body. As human flesh is intertwined with hardware, software, and algorithms, the IoB will test our social values and ethics. In particular, IoB will challenge notions of human autonomy and self-government as they threaten to undermine the fundamental precondition of human autonomy. Thus, the protection of human autonomy should become the main ethical principle of the use of medical IoB devices.

Keywords: ethical review; biomedical research; medical devices; ethics committee; Internet of Bodies; IoB; Internet of Medical Things; IoMT

For citation:

Khokhlov AL, Belousov DYU. Ethical aspects of the Internet of Bodies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):89-98. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-89-98>

Введение / Introduction

Широкий спектр медицинских «умных» устройств, подключённых к Интернету, так называемый **Интернет медицинских вещей** (англ. Internet of Medical Things; IoMT) — интеллектуальные медицинские сетевые системы со встроенными датчиками, процес-

сорами и исполнительными механизмами, которые предназначены для восприятия и взаимодействия с физическим миром, включая пользователей — людей [1], растёт с каждым годом. У IoMT есть несколько общепризнанных характеристик:

- 1) подключение к Интернету напрямую или через локальную сеть;

- 2) наличие одной из следующих функций:
 - способность вызывать или ощущать некоторые физические изменения,
 - напрямую получать информацию от людей, или предоставлять информацию людям, или извлекать данные, или хранить данные;
- 3) возможность взаимодействовать, чтобы приносить пользу для здоровья.

Однако рынок IoMT теперь растёт и за счёт появления индустрии устройств, которые контролируют человеческое тело, собирают персональные данные о здоровье и другую личную информацию, и передают эти данные через Интернет. Эти новые технологии и собираемые ими данные в 2016 году Андреа Матвишин (Andrea M. Matwyshyn) назвал **Интернетом тела** (англ. Internet of Bodies; IoB) — *сеть человеческих тел, целостность и функциональность которых, по крайней мере частично, зависят от Интернета и связанных с ним технологий, таких как искусственный интеллект* [2]. Любое устройство IoB является устройством IoMT.

Поскольку пока общепринятого определения IoB не существует, в данной статье мы подразумеваем **медицинские IoB-изделия** вместе с программным обеспечением и данными, которые они собирают и передают их посредством Интернета или через локальную сеть, и которые напрямую связаны с человеческим телом. Наше определение IoB включает в себя медицинские технологии, которые также называют Интернетом вещей в сфере здравоохранения (англ. the health-care Internet of Things) [3], хотя не каждое устройство IoB в сфере здравоохранения можно считать медицинским IoB-изделием.

В данной статье изложены вопросы биоэтики, связанные именно с медицинскими изделиями с IoB-технологиями, которые применяются только в здравоохранении (оборот которых должен соответствующим образом регулироваться на законодательном уровне), а не в личных целях для поддержания здорового образа жизни (соблюдения диеты, оптимального уровня физической активности, режима сна, медитации и прочего).

Целесообразно считать медицинским IoB-изделием, если оно:

- 1) напрямую временно или постоянно связано с телом человека (носится, приклеивается, проглатывается, имплантируется или иным образом прикрепляется к телу или внедряется в тело);
- 2) содержит программное обеспечение или вычислительные возможности;
- 3) может связываться с подключённым к Интернету устройством или сетью и удовлетворяет одному или двум условиям:
 - собирает персональные данные о состоянии здоровья, генерируемые человеком,

— может изменить функции систем органов человека.

Программное обеспечение или вычислительные возможности в медицинском IoB-изделии могут быть такими же простыми, как несколько строк кода, используемых для настройки имплантата микрочипа радиочастотной идентификации (англ. radio frequency identification; RFID), или такими же сложными, как компьютер, который обрабатывает алгоритмы искусственного интеллекта и машинного обучения [4].

Для медицинского IoB-изделия требуется подключение к Интернету через сотовую сеть или Wi-Fi, но не обязательно прямое подключение. Например, устройство может быть подключено через Bluetooth к смартфону или USB-устройству, которое обменивается данными с компьютером, подключённым к Интернету. Медицинские изделия, не подключённые к Интернету, такие как обычные кардиомониторы или медицинские идентификационные браслеты, не входят в наше определение медицинских IoB-изделий.

Некоторые устройства IoB могут подпадать под наше определение лишь частично. Например, смартфон с подключением к Wi-Fi сам по себе не будет частью IoB, однако после установки приложения для здоровья, которое требует подключения к телу для отслеживания пользовательской информации, такой как частота сердечных сокращений или количество сделанных шагов, телефон будет считаться IoB, но не медицинским IoB-изделием, а лишь частью экосистемы IoMT. «Умный» холодильник больницы, используемый для хранения вакцин, который может быть подключён к сети Интернет и предупреждать персонал, если запасы кончаются, также не является медицинским IoB-изделием, поскольку не собирает персональные данные о больном и не влияет на функции систем органов человека.

Персональные данные о состоянии здоровья, генерируемые человеком, относятся к данным о здоровье, клинических проявлениях заболеваний или изменений в самочувствии, собираемым медицинскими IoB-изделиями для записи или анализа пользователем, алгоритмом или другим лицом.

Наконец, к *изменению функции систем органов человека* относится оказываемое медицинским IoB-изделием влияние на функции органов человека или их модификация.

Наше определение предназначено для охвата быстро развивающихся медицинских технологий, которые могут привести к различным рискам и преимуществам, обсуждаемым в этой статье, поэтому мы сосредоточимся на анализе существующих именно медицинских IoB-изделий.

Производители медицинских IoB-изделий обещают обеспечить существенную пользу для здоровья, улучшить результаты лечения и другие преимущества, но такие IoB также несут и серьёзные риски для

здоровья и жизни, включая риски взлома (киберхакинга), неисправности, получения ложноположительных результатов измерений, нарушения конфиденциальности, умышленного вторжения в частную жизнь.

Некоторые из медицинских IoB-изделий, такие как искусственная поджелудочная железа, могут значительно улучшить контроль сахарного диабета, в то время как другие просто ведут к повышению расходов на здравоохранение с небольшим положительным влиянием на результаты лечения.

Доступ к огромным потокам персональных данных о состоянии здоровья, генерируемые человеком в режиме реального времени, может спровоцировать прорыв в медицинских знаниях или в понимании поведения пациента. Всё это может привести к увеличению разрыва в сохранении или поддержании здоровья между разными слоями населения, поскольку только люди с большими финансовыми средствами будут иметь доступ к новейшим медицинским IoB-изделиям.

Появление и использование медицинских IoB-изделий будет свидетельствовать о тех же недостатках безопасности, которые преследуют устройства IoMT, однако, в отличие от большинства IoMT, медицинские IoB-изделия могут напрямую причинить физический вред человеческому телу — ряд причин, по которым законодатели и регулирующие органы сочтут заслуживающими внимание организацию правовой защиты их применения. Таким образом, более широкое использование медицинских IoB-изделий индуцирует появление корпоративной ответственности за программное обеспечение, и, кроме того, прецеденты с нанесением вреда здоровью человека послужат стимулом к развитию новой правовой науки — биомедицинского права (так называемого «биоправа»), борющегося за соблюдение целостности человеческого тела и разума.

Тем не менее, проблемы медицинских IoB-изделий не носят чисто юридический характер. Социальная интеграция IoB также не будет гладкой. По мере того, как человеческая плоть будет переплетаться с

оборудованием, программным обеспечением и алгоритмами, IoB будет проверять наши общественные моральные ценности и этические нормы. В частности, IoB бросят вызов представлениям о человеческой автономии и самоуправлении, поскольку они угрожают подорвать фундаментальное предварительное условие — автономию человека. Таким образом, защита автономии человека должна стать основным этическим принципом применения медицинских IoB-изделий [2].

Технологии медицинских IoB-изделий / Technologies of the medical IoB

Медицинские IoB-изделия бывают разных видов и функциональной направленности. Некоторые из них уже широко используются, например, электрокардиостимуляторы, кохлеарные имплантаты и искусственная поджелудочная железа. Эти устройства имеют непосредственный доступ к человеческому телу и собирают большое количество персональных данных. На рис. 1 показаны примеры таких медицинских IoB-изделий.

Правовая основа / Legal basis

Основа правовых подходов к регулированию медицинских изделий, в том числе и медицинских IoB-изделий, заложена в Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [5], в котором в статье 38 определение термина «медицинское изделие» (МИ) соответствует определению медицинского IoB-изделия в целях и предназначении применения.

Государственная регистрация медицинских IoB-изделий и контроль за их обращением на территории Российской Федерации осуществляются Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Общие правила государственной регистрации медицинских изделий описаны в постановлении Правительства РФ от 27.12.2012 г. № 1416 [6].



Электрокардиостимулятор

Кохлеарный имплантат

Искусственная
поджелудочная железа

Рис. 1. Примеры медицинских IoB-изделий
Figure 1. Examples of medical IoB

Этическую экспертизу возможности проведения клинических испытаний медицинских изделий с участием человека в качестве субъекта проводит Совет по этике в сфере обращения медицинских изделий Министерства здравоохранения России [28].

Действующее российское законодательство устанавливает, что государственная регистрация медицинских изделий осуществляется на основании технических и клинических испытаний с учётом потенциального риска применения и в соответствии с номенклатурной классификацией МИ, которые определены приказом Министерства здравоохранения России от 06.06.2012 г. № 4н [7].

Медицинские IoB-изделия подразделяются, как и все МИ, в зависимости от потенциального риска применения [8]. Приказом Министерства здравоохранения России от 06.06.2012 г. № 4н предусмотрено 4 класса риска [7]; каждое медицинское IoB-изделие может быть отнесено только к одному классу. При классификации также учитывают длительность применения, инвазивность, наличие контакта с телом человека или взаимосвязь с ним, применение для жизненно важных органов и систем. Например, электрокардиостимуляторы, кохлеарные имплантаты и искусственная поджелудочная железа относятся к 3-му классу с высокой степенью потенциального риска применения.

Уязвимость медицинских IoB-изделий / Vulnerability of medical IoB devices

Технологии IoB страдают от тех же направлений атак хакеров, что и другие IoMT и вычислительные устройства, но устройства IoB имеют повышенные риски в результате слияния нескольких характеристик, включая связь с человеческим телом, вид и объём собираемой информации, а также то, как эта информация может быть использована.

Компьютерное программное обеспечение медицинских IoB-изделий по своей природе уязвимо для непреднамеренных ошибок или злонамеренных действий. Слабые места в коде могут быть использованы для кражи информации, собираемой медицинским IoB-изделием, или манипулирования ею, нарушения его работы или иного поведения, вызывающего непредвиденный вред. Возможности подключения устройств, подключённых к Интернету, постоянно развиваются по своему характеру и качеству, и в дальнейшем они будут обеспечиваться такими коммуникационными технологиями, как 5G, Wi-Fi 6 (802.11ax) и спутниковый Интернет. Но эти системы связи также могут стать и мишенью хакеров-преступников [9].

Кроме того, физическое устройство, имплантированное или прикреплённое к телу, будет подключаться по беспроводной сети к устройству мониторинга, например, к смартфону, которое затем будет пере-

давать информацию в облачный сервис. Затем данные становятся доступными для внешней стороны, такой как производитель устройства или практикующий врач. Это сочетание аппаратного и программного обеспечения, физических и логических каналов связи и организационных границ вводит множество уровней сложности, каждый из которых подвержен сбоям, ухудшению качества, компрометации и хакерским атакам [4].

Большинство уязвимостей медицинских IoB-изделий связаны с ошибками аутентификации пользователя и дефектами кода. Недостатки аутентификации пользователей могут позволить неавторизованным пользователям получать доступ к данным и связывать их (например, нарушать конфиденциальность устройства). Дефекты кода относятся к недостаткам программного обеспечения, которые могут позволить злоумышленнику нарушить конфиденциальность, целостность или доступность системы. Например, хакер может заставить устройство обмениваться данными с неавторизованными пользователями, манипулировать данными так, чтобы устройство работало некорректно, или просто заставить устройство перестать работать [4].

Риски кибербезопасности часто группируются в три категории [4]:

- 1) конфиденциальность — означает, что данные видны только уполномоченным лицам;
- 2) целостность — означает, что собранные данные не были умышленно изменены;
- 3) доступность — гарантирует, что данные будут доступны тогда и там, где они необходимы.

Уязвимость медицинских IoB-изделий может случайно вызвать физический ущерб человеку или использоваться злонамеренно для причинения вреда или смерти. Эта уязвимость может позволить злоумышленнику перехватить обмен данными между имплантированным медицинским изделием и устройством клинического программирования или домашним компьютером для мониторинга таким образом, чтобы можно было манипулировать данными или вводить ложные (вредоносные) команды в имплантированное медицинское изделие. Например, в 2016 году были обнаружены три уязвимости в компьютерном коде инсулиновой помпы, которые могут позволить злоумышленнику вводить вредоносные команды, нанося серьёзный ущерб здоровью человека [10]. В 2019 году уязвимость была обнаружена в программном обеспечении беспроводной связи имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора компании Medtronic plc. [11]. Также в 2019 году FDA объявило, что некоторые высокотехнологичные инсулиновые помпы производства компании Medtronic plc. уязвимы для кибервзлома. «Человек со специальными техническими навыками и оборудованием может потенциально подключиться к чужой инсулиновой помпе

по беспроводной связи, чтобы изменить настройки и контролировать доставку инсулина», — говорится в письме компании Medtronic plc., которое оно направило пациентам. Компания отмечает, что изменение подачи инсулина может привести к опасно высокому или низкому уровню глюкозы в крови [12].

Привносят проблемы с уязвимостью и биохакеры — энтузиасты любительских исследований, которые в своей деятельности придерживаются хакерских принципов применительно к современным биомедицинским исследованиям, считая, что инновации в медицине должны быть легкодоступными, недорогими и открытыми для всех. При разработке научных приборов биохакеры придерживаются принципов «открытого кода»: оставляют покупателю возможность контролировать, настраивать и автоматизировать приобретённую систему, в том числе путём доработки открытого для изменений программного обеспечения. Цели биохакеров — оптимизация работы организма и различных систем, борьба с заболеваниями (например, с сахарным диабетом), подтверждение собственных оригинальных идей и удовлетворение научного любопытства. Уже есть примеры того, как биохакеры «взламывают» медицинские IoB-изделия для улучшения их функциональности (см. Пример 1) [13, 14].

Однако разработчики не одобряют эти модификации, утверждая, что они могут негативно повлиять на функциональность изделия. Эксперты говорят, что эта практика питает подпольный рынок использованных медицинских IoB-изделий, на котором

пользователи покупают устаревшие медицинские устройства с известными уязвимостями безопасности. В этой практике есть определённые опасности: используются медицинские изделия, на которые не распространяются гарантии производителя или их применение не соответствует инструкции по применению, поэтому производители не могут поддержать их в случае возникновения проблемы.

В дополнение к кибербезопасности самих медицинских IoB-изделий, электронные медицинские базы данных, в которых хранятся *интегрированные электронные медицинские карты*¹ (ИЭМК), также должны иметь достаточную защиту, программное обеспечение и средства контроля безопасности. В противном случае пользователи могут также оказаться в опасности в связи со стремительным внедрением ИЭМК в рутинную медицинскую практику.

Дискуссионные аспекты / Discussion aspects

Данные. Медицинские IoB-изделия собирают и обрабатывают сугубо персональные данные, возможно, более личные, чем любой другой тип пользовательской информации, поэтому существует множество рисков для конфиденциальности. Информация о местонахождении пользователей, состояния их здоровья, то, что они видят и слышат, может быть записана и сохранена.

Медицинские данные уязвимы для предвзятости отбора, поскольку типичные пользователи медицинских IoB-изделий представляют собой группу, вы-

Биохакинг инсулиновой помпы [14]

Пример 1

Example 1

Insulin pump biohacking [14]

Дана Льюис (Dana Lewis), уроженка Алабамы (США), является одним из пионеров в области инсулиновой помпы «сделано своими руками». В 2014 году она использовала специальную программу, чтобы разблокировать показания уровня глюкозы в крови в реальном времени со своей инсулиновой помпы, и создала алгоритм, который может предсказать, каким будет её уровень глюкозы в крови в будущем. Затем она встретила с биохакером Беном Уэстом (Ben West), который придумал, как применить алгоритм к инсулиновым помпам компании Medtronic plc., «и загорелась лампочка», — сказала Льюис. Она разместила код в Интернете, назвав его OpenAPS², и сделала его широко доступным для всех, кто хотел разблокировать свои инсулиновые помпы. «Я хотела поделиться своим решением с другими людьми. С самого начала это было движение пациентов, которые говорили: “Я хочу иметь выбор”, — сказала Льюис. — Речь шла о том, как восполнить пробел, пока не появится что-то коммерчески доступное». По словам Льюиса, тысячи людей во всём мире используют данную гибридную стратегию.

В последние годы разрозненная сеть так называемых «агрессивных пациентов» начала использовать бреши в безопасности в некоторых инсулиновых помпах, чтобы заставить их автоматически определять уровень глюкозы в крови и соответствующим образом корректировать уровни инсулина. Взломанные помпы дают пользователям более плавный уровень глюкозы, чем тот, который пользователь может получить прямо сейчас с уже одобренными устройствами. Однако метод «сделано своими руками» требует, чтобы пользователи вводили свои собственные параметры, включая чувствительность к инсулину и базальный режим, который включает форму инсулина длительного действия для поддержания стабильного уровня глюкозы.

¹ **Интегрированная электронная медицинская карта** — это совокупность электронных персональных медицинских записей, относящихся к одному человеку, собираемых и используемых несколькими медицинскими организациями [16].

² **OpenAPS** (англ. Open Artificial Pancreas System) — «операционная система» искусственной поджелудочной железы [15]. Выгружает данные из Nightscout, прогнозирует и подстраивает доставку инсулина помпой, подгружает данные в Nightscout для непрерывного отслеживания. **Nightscout** — программа с открытым исходным кодом для хранения и визуализации данных для больных сахарным диабетом I типа.

бирающую такие изделия самостоятельно ввиду их новизны и дороговизны; и мало что известно о тех, кто не пользуется медицинскими IoB-изделиями из-за их высокой стоимости либо других препятствий. Нерепрезентативность данных о состоянии здоровья — это хорошо задокументированная проблема, поскольку большинство клинических данных обычно собираются по молодым мужчинам [17].

Есть много и других нерешённых вопросов, например:

— Кто имеет право использовать данные, собранные медицинскими IoB-изделиями, и каким образом?

Например, возникают вопросы о том, что правоохранительные органы могут делать с информацией, извлечённой из медицинского IoB-изделия? Поскольку медицинская информация, такая как данные из кардиостимулятора, уже использовалась для обвинения людей в преступлениях (см. Пример 2).

Сбор данных может поставить под угрозу конфиденциальность пользователей медицинских IoB-изделий, если не будут приняты меры защиты от неправомерного использования. Сам процесс сбора может представлять риск для конфиденциальности, включая то, какие данные собираются, как часто, было ли получено информированное согласие (особенно у уязвимых групп населения, таких как несовершеннолетние, пожилые с когнитивными нарушениями и другие), и есть ли у пользователя возможность остановить сбор или перепродажу данных в любое время.

Информация, раскрывающая нездоровый образ жизни, может привести к увеличению взносов на медицинское страхование для некоторых людей. Увеличение количества медицинских IoB-изделий, развитие системы анализа медицинских данных с помощью алгоритмов системы искусственного интеллекта может усилить эту тенденцию объединения данных о здоровье с другими персональными данными. Поэтому возникают вопросы о неотъемлемых правах, которыми может быть наделён пользователь:

— Должен ли пользователь иметь право отказаться от определённых типов сбора или хранения персональных данных?

— Должно ли быть указано право отзыва выданного ранее согласия?

Согласно ст. ч. 2 ст. 9 и ч. 5 ст. 21 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» [19], после отзыва согласия оператор персональных данных не может обрабатывать персональные данные и должен будет прекратить обработку персональных данных в течение 30 дней с даты поступления отзыва, за исключением случаев, когда обработка может быть продолжена по закону (например, при заключении с оператором договора на оказание услуг и подписанном согласии: после отзыва согласия оператор данных вправе продолжить обработку персональных данных только в том объёме, который необходим для оказания услуг по договору).

— Должно ли быть реализовано «право на забвение» для тех, кто просит удалить свои персональные данные?

В 2016 году в России появился правовой инструмент, который позволяет воспользоваться «правом на забвение». Инструкция к российскому «праву на забвение» изложена в ст. 10.3 Федерального закона № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» (в редакции от 1 января 2016 г.) [20]. Данная норма позволяет пользователю (заявителю) требовать у оператора поисковой системы удаления из результатов поиска ссылок на страницы сайтов, которые содержат информацию о заявителе. Однако убрать из поиска можно далеко не любую информацию о пользователях. Закон допускает делистинг в отношении следующих категорий: информация, распространяемая с нарушением законодательства РФ (например, оскорбления, личные фото, незаконная обработка персональных данных); недостоверная информация; неактуальная информация; информация, которая утратила значение для заявителя в силу последующих событий или действий заявителя.

Использование данных из кардиостимулятора в работе правоохранительных органов

Пример 2

Example 2

Using data from a pacemaker in law enforcement

Росс Комптон (Ross Compton) из штата Огайо (США) сообщил полиции, что увидел, как его дом горит, собрал свои вещи в чемоданы, выкинул их из окна спальни, а потом отнёс в машину. Однако полицейские заподозрили неладное: у Росса ранее были диагностированы серьёзные проблемы с сердцем, и стражи порядка усомнились в его способностях таскать тяжёлые чемоданы. Этот аргумент позволил им добиться от прокурора ордера на скачивание данных с кардиостимулятора подозреваемого. Врач-кардиолог проанализировал данные о сердцебиении и пришёл к выводу, что Росс не мог сделать то, о чём заявил полиции. Этот вывод стал основным доказательством обвинения в умышленном поджоге в целях получения страховки в 400 000 \$ США. Росса арестовали по обвинению в преднамеренном поджоге и страховом мошенничестве, опираясь на скачанные с его кардиостимулятора данные. Это дело вызвало широкий резонанс среди юристов технологических компаний. По их мнению, необходимо выработать чёткие правила, защищающие данные с кардиостимуляторов и других имплантируемых электронных устройств (по тому же принципу, который защищает личную переписку и другие персональные данные) [18].

— Должны ли персональные данные быть удалены после смерти человека или они могут быть доступны для ближайших родственников? (Так называемое «посмертное право на неприкосновенность частной жизни»).

Кроме того, *интерпретация данных* медицинских IoB-изделий и выходных данных алгоритмов, которые используя эти данные, могут быть предвзятыми, особенно если в этих процессах мало прозрачности — алгоритм работает по принципу «чёрного ящика» [21].

Есть также опасения по поводу *долговечности данных*. Например, сопоставление результатов генетического тестирования с данными медицинского IoB-изделия могут идентифицировать человека как носителя генетического заболевания, информация о котором может быть передана его или её детям, что может однажды привести к тому, что этим детям откажут в определённой медицинской страховке или других льготах [22].

Наконец, поскольку ценность данных о состоянии здоровья может достигать миллиардов долларов США, то возникает вопрос:

— Кому принадлежит право собственности (владения) на данные, генерируемые любым медицинским IoB-изделием: пользователю (больному), производителю медицинского изделия, поставщику медицинских услуг?

Неравенство. Одним из обещанных преимуществ медицинских IoB-изделий является уменьшение различий в результатах медицинского обслуживания за счёт уменьшения затрат на профилактику и диагностику, и упрощения доступа к ней, но неясно, *снижат ли эти технологии расходы на здравоохранение? или будут ли они доступны для всего населения?* В целом передовые технологии в здравоохранении способствовали увеличению общих прямых медицинских затрат [23].

Большинство новых медицинских IoB-изделий не могут войти в систему возмещения затрат по обязательному медицинскому страхованию до тех пор, пока не проведена оценка технологии здравоохранения [24], в рамках которой необходимо провести анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет [25]; и пока такие результаты не покажут, что эти медицинские изделия действительно улучшают краткосрочные и долгосрочные клинические исходы соразмерно их затратам. Для этого потребуются наличие релевантных доказательств. Нужно будет знать: проявляются ли эти преимущества во всех слоях населения (например, пожилые пациенты, которые могут быть менее технологически подкованы, группы населения с низким социально-экономическим статусом и так далее).

Кроме того, неравенство из-за барьеров доступа к цифровому здравоохранению и телемедицине может

усугубиться для тех, у кого нет надёжного доступа в Интернет.

Свобода от медицинских IoB-изделий. По мере того, как медицинские IoB-изделия становятся всё более распространёнными, может возрастать количество людей, кто хочет жить своей жизнью с минимальной зависимостью от этих устройств или взаимодействием с ними [4].

Некоторые медицинские IoB-изделия могут собирать потенциально конфиденциальную информацию за пределами самого владельца. Например, кохлеарные имплантаты предназначены для записи звука, что может вызвать беспокойство по поводу конфиденциальности у лиц, которые не дали своего согласия на запись их голосов [4].

Наиболее вероятно, что насильственное внедрение технологии IoB произойдёт в системе уголовного правосудия. Например, FDA в 2017 году впервые одобрило использование электронной таблетки Abilify MyCite® (таблетки арипипразола с сенсором). Лекарственный препарат предназначен для лечения шизофрении, биполярного расстройства I типа отдельно или в сочетании с литием или вальпроатом для терапии острого маниакального или смешанного эпизода, поддерживающего лечения, большого депрессивного расстройства вместе с другими антидепрессантами [26]. Особенностью разработки является сенсор внутри таблетки, который реагирует на присутствие желудочного сока. После контакта с ним таблетка посылает сигнал на закрепляемый на груди электронный пластырь-датчик, который пересылает данные о времени приёма на его смартфон. Система работает, отправляя сообщение от сенсора внутри таблетки на носимый пластырь-датчик, который передаёт информацию в мобильное приложение, чтобы пациенты могли отслеживать приём лекарственного препарата на своём смартфоне, который, в свою очередь, пересылает данные в панель управления системы в компьютере [27]. Также, при желании пациента, эти данные могут автоматически пересылаться его близким или лечащему врачу (см. рис. 2).

Можно себе представить применение электронной формы таблетки арипипразола для стационарного лечения шизофрении и других психических расстройств по решению суда. Также медицинские IoB-изделия могут быть применены для тех, кто был арестован или осуждён за преступления, например, для отслеживания употребления наркотиков или других показателей предполагаемого девиантного поведения.

Автономность и целостность тела. Ещё одно этическое соображение касается прав пользователей на технологии, встроенные в их тела. Это право находится в потенциальном противоречии с попытками разработчиков технологий сохранить свои права на программное обеспечение и устройства.



Рис. 2. Система Abilify MyCite®
Fig. 2. Abilify MyCite® System

Одним из примеров этого противоречия является *пользовательское соглашение*³, которое разработчики программного обеспечения используют для ограничения того, что пользователь может делать с программным обеспечением после покупки [4].

Пользовательское соглашение может ограничивать модификацию программного обеспечения или ограничивать его использование для обеспечения предполагаемой производительности или защиты интеллектуальной собственности. Однако после того, как медицинское IoB-изделие имплантировано человеку, постоянный контроль над *проприетарным программным обеспечением*⁴ разработчиком и над самим изделием может стать проблематичным. Например, когда разработчик принуждает пользователя подписать согласие на изменение политик использования данных, относящихся к изделию, которое уже было, и возможно навсегда, имплантировано в его тело. Некоторые будут утверждать, что люди имеют фундаментальное моральное право на автономия тела, и это право должно позволить им иметь полный контроль над своими устройствами как продолжением своего тела. Поскольку пользователи видят устройство как часть своего тела, они могут обоснованно полагать, что имеют право сопротивляться изменениям, внесённым разработчиком. Они также могут настаивать на возможности изменять изделие по своему усмотрению, взламывать его [4].

Заключение / Conclusion

Сегодня появляются проекты, разрабатывающие технологии нейроинтерфейса (англ. brain-computer interface; BCI) — набора программно-аппаратных

комплексов, позволяющих управлять внешними устройствами (компьютером или экзоскелетом) напрямую с помощью электрических сигналов мозга, которые трансформируются в команды управления при помощи технологий искусственного интеллекта. Так, стартап Neuralink Илона Маска разрабатывает нейроинтерфейс подключения мозга к компьютеру. Компания уже успешно вживила обезьяне чип, позволяющий силой мысли играть в видеоигры. Главная цель всего проекта Neuralink — устранение последствий травм головного и спинного мозга и восстановление утраченных из-за них функций [29].

Заместитель председателя синодального отдела по взаимоотношениям церкви с обществом и СМИ Московского патриархата Вахтанг Кипшидзе заявил, что «отвечая на вопрос о возможности вживления в мозг человека микрокомпьютеров, я считаю важным различать случаи, когда любое устройство имплантируется в тело человека с целью исцеления болезни или облегчения состояния больного человека, который требует помощи, — это допустимо. И совершенно другое дело, когда электронные устройства нацелены на то, чтобы превратить человека в кибернетический механизм, интегрированный с другими электронными устройствами, что недопустимо. Мы считаем, что замысел Бога о человеке не предполагает его интеграцию с электронными устройствами. Человек уникален, и он не может стать частью электронной системы: слишком высоко для этого его Богом данное достоинство» [30].

Таким образом, современные реалии быстро развивающихся медицинских технологий, в том числе Интернета тела, требуют повышения осведомлённости об этических последствиях их применения в

³ **Пользовательское соглашение** (или «лицензионное соглашение с конечным пользователем»; англ. end-user license agreement; EULA) — договор между владельцем компьютерной программы и пользователем её копии. Обычно используется вместе с проприетарным программным обеспечением, а также дистрибутивами свободного программного обеспечения с несвободными элементами.

⁴ **Проприетарное программное обеспечение** (несвободное программное обеспечение) — программное обеспечение (ПО), являющееся частной собственностью авторов или правообладателей и не удовлетворяющее критериям свободного ПО. Правообладатель проприетарного ПО сохраняет за собой монополию на его использование, копирование и модификацию, полностью или в существенных моментах. Обычно проприетарным называют любое несвободное ПО, включая полусвободное.

здравоохранении. Члены Комитетов по этике при рассмотрении медицинских IoB-изделий должны сосредоточить своё внимание на то, в какой степени IoB подрывают принцип автономности человека, нарушают принцип анонимности и конфиденциальности данных. Назрела необходимо разработать руководящие принципы этической экспертизы медицинских IoB-изделий. Такие принципы могут помочь выявить пробелы в системе государственного регулирования оборота медицинских изделий, способствовать инновациям в разработке технологий и защитить все заинтересованные стороны.

Даже при отсутствии функции регулятивного принуждения разработчики IoB могут более чётко сообщать потребителям о рисках кибербезопасности и методах обеспечения конфиденциальности данных.

Поскольку разработчики IoB собирают огромные объёмы конфиденциальных данных, то им необходимо:

- чётко изложить политику конфиденциальности;
- получить от пользователя согласие на цели и методы сбора данных;
- указать срок, на который выдано согласие;
- предусмотреть и описать возможность отказа от определённых типов сбора или хранения данных;
- описать права на использование данные;
- привести информацию о праве собственности (владения) на полученные данные;
- описать, кому может или не может оператор персональных данных передать полученные данные (если да, то каким третьим лицам или сторонней организации, и требуется ли повторное получение согласия на обработку данных);
- предоставить (если уместно) информацию о трансграничной передаче данных;
- проинформировать о способе отзыва ранее выданного согласия;
- описать право на забвение.

Эти политики конфиденциальности должны прямо объяснять, как данные будут защищены, как эти данные будут использоваться и кому они могут быть предоставлены, принадлежать или быть проданы. Разработчики также должны информировать общественность о возможных рисках, связанных с медицинскими IoB-изделиями. Наконец, пациенты и потребители должны осознавать риски применения медицинских IoB-изделий и учитывать их при принятии решения об использовании таких устройств.

В отсутствии чётких российских нормативно-правовых актов потребителям следует проявлять осторожность и исходить из предположения, что после того, как данные будут собраны медицинским IoB-изделием, у потребителя вряд ли будет полный контроль над тем, как эти данные хранятся и используются, и потребитель должен быть готов к потенциальному нарушению конфиденциальности. В конечном счёте, потребители должны знать, что их персональные данные собираются организациями, которые не обязательно учитывают интересы потребителей. Повышение осведомлённости потребителей о медицинских IoB-изделиях и их рисках в такой ситуации имеет решающее значение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной статьи. Авторы заявляют об отсутствии финансирования подготовки и написания данной статьи.

Conflict of interest. The authors declares that there is no conflict of interest in relation to this article. The author claims that there is no for preparing and writing this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

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

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of the Clinical Pharmacology and ethical drugs utilization UNESCO, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Belousov Dmitry Yu.

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

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

Литература / References

1. Networking and Information Technology Research and Development, "Cyber-Physical System Interagency Working Group (2015) CPS Vision Statement," June 3, 2015. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qe4>
2. Andrea M. Matwyshyn, The Internet of Bodies, 61 Wm. & Mary L. Rev. 77 (2019). Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qev>
3. Healey, Jason, Neal Pollard, and Beau Woods, "The Healthcare Internet of Things: Risks and Rewards," Atlantic Council, March 2015. Режим доступа: <https://clck.ru/U6QfM>
4. Lee Mary, Benjamin Boudreaux, Ritika Chaturvedi, Sasha Romanosky, and Bryce Downing. The Internet of Bodies: Opportunities, Risks, and Governance. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2020. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qfo>
5. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями на 22 декабря 2020 года) (редакция, действующая с 1 января 2021 года). [Federal Law "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" dated November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on December 22, 2020) (as amended on January 1, 2021). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/U6fkm>
6. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 года № 1416 Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий (с изменениями на 24 ноября 2020 года). [Resolution of the Government of the Russian Federation of December 27, 2012 No. 1416 On approval of the Rules for state registration of medical devices (as amended on November 24, 2020). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/UCDaq>
7. Приказ Министерства здравоохранения России от 06.06.2012 № 4н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2012 N 24852). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 06.06.2012 No. 4n (as amended on 07.07.2020) "On approval of the nomenclature classification of medical devices" (together with the "Nomenclature classification medical devices by type" "Nomenclature classification of medical devices by classes depending on the potential risk of their use") (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 09.07.2012 N 24852). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/MHfDL>
8. ГОСТ 31508-2012 Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Дата введения 2015-01-01. [GOST 31508-2012 Izdeliya medicinskie. Klassifikatsiya v zavisimosti ot potentsial'nogo riska primeneniya. Obshchie trebovaniya. Data vvedeniya 2015-01-01. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/UCDXp>
9. Manadhata, Pratyusa K., and Jeannette M. Wing, "An Attack Surface Metric," *IEEE Transactions on Software Engineering*, Vol. 37, No. 3, 2010, pp. 371—386. Режим доступа: <https://clck.ru/UCRyJ>
10. Beardsley, Tod, "R7-2016-07: Multiple Vulnerabilities in Animas OneTouch Ping Insulin Pump," Rapid7 blog, 2016. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qhu>
11. Cybersecurity Vulnerabilities Affecting Medtronic Implantable Cardiac Devices, Programmers, and Home Monitors: FDA Safety Communication," webpage, March 21, 2019b. Режим доступа: <https://clck.ru/U6PXr>
12. Serena Gordon. Healthday Reporter in MedicalXpress. Medtronic recalls some insulin pumps as FDA warns they could be hacked. June 28, 2019. Режим доступа: <https://clck.ru/U6QiJ>
13. Разработчик-диабетик собрал искусственную поджелудочную железу, работающую на JavaScript. 30 сен 2019. [A diabetic developer has built an artificial pancreas powered by JavaScript. 30 Sep 2019. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qii>
14. Brown Dalvin. "Hacking Diabetes: People Break into Insulin Pumps as an Alternative to Delayed Innovations," USA Today, June 5, 2019. Режим доступа: <https://clck.ru/U6QjF>
15. The Open Artificial Pancreas System project (#OpenAPS). Режим доступа: <https://openaps.org/>
16. ГОСТ Р 52636-2006 Электронная история болезни. Общие положения (с поправкой). [GOST R 52636-2006 Elektronnaya istoriya bolezni. Obshchie polozheniya (s popravkoj). (In Russ).] Дата введения: 01.01.2008 г. Режим доступа: <https://clck.ru/UCRyp>
17. Caplan A, Friesen P (2017) Health disparities and clinical trial recruitment: Is there a duty to tweet? *PLoS Biol* 15(3): e2002040. <https://clck.ru/UCRzV>
18. Middletown homeowner facing felonies for house fire. The Journal-News. Jan 26, 2017. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qjy>
19. Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. [Federal Law "O personal'nyh dannyh" dated July 27, 2006 No. 152-FZ. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/DWym4>
20. Федеральный закон «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» от 27.07.2006 № 149-ФЗ (в редакции от 1 января 2016 г.). [Federal Law "Ob informacii, informacionnyh tekhnologiyah i o zashchite informacii" dated July 27, 2006 No. 149-FZ (as amended on January 1, 2016). (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/U6XUT>
21. Osoba, Osonde A., and William Welser IV, An Intelligence in Our Image: The Risks of Bias and Errors in Artificial Intelligence, Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, RR-1744-RC, 2017. Режим доступа: <https://clck.ru/U6QkQ>
22. Klitzman, Robert, Am I My Genes?: Confronting Fate and Family Secrets in the Age of Genetic Testing, Oxford, UK: Oxford University Press, 2012.
23. Callahan Daniel. Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns: Health Care Costs and Medical Technology, Garrison, N.Y.: The Hastings Center, 2008. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Quw>
24. Оценка медицинских технологий, 2013 г. под общ. редакцией Белоусова Ю.Б. М: Издательство ОКИ, 40 стр. [Ocenka medicinskih tekhnologij. Ed by Belousov YuB. Moscow: Izdatel'stvo OKI. 2013. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/U6KXG>
25. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3. [Vklucheniye lekarstvennyh preparatov v ogranichitel'nye perechni: poshagovyy algoritm / Ed by. Belousov DYU, Zyryanov SK, Kolbin AS Moscow: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi, 2019. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/SRtoe>
26. FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication. November 13, 2017. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qvc>
27. How the ABILIFY MYCITE System works. Режим доступа: <https://clck.ru/U6Qvr>
28. Приказ № 58н от 8 февраля 2013 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении положения о Совете по этике в сфере обращения медицинских изделий». Режим доступа: <https://clck.ru/U6fm6>
29. Reed Stevenson and River Davis. Elon Musk Says He Wired Up a Monkey's Brain to Play Video Games. *Bloomberg*. 1 февраля 2021 г. Режим доступа: <https://clck.ru/VsAL7>
30. В РПЦ с опасением отнеслись к идее вживлять микрочипы в мозг. *РИА НОВОСТИ*. 22.06.2021. [V RPTS s opaseniye otneslis' k ideye vzhivlyat' mikrochipy v mozg. RIA NOVOSTI. 22.06.2021. (In Russ).] Режим доступа: <https://clck.ru/Vs9sh>

Поступила: 01.06.2021

Принята к публикации: 18.06.2021

20

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

38

Партнёров

Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



Фармакоэкономический анализ

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



Разработка моделей в MS Excel

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



Подготовка досье на включение в

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

Также Центр занимается:

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

По вопросам сотрудничества обращаться к:



Белоусов Дмитрий Юрьевич

Генеральный директор
+ 7 (910) 449-22-73
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

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



Афанасьева Елена Владимировна

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

