

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№4 2021



Издательство
ОКИ

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



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белюсов 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.	Сычѳв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушколова Е.А.
Елисеева Е.В.	Фитилѳв 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-okl.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Epub)

Создание и поддержка сайта на платформе РКР OJS

Подписано в печать: 21.12.2021.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 5В, 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-Okli.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ИЗДАТЕЛЯ

Афанасьева Е. В.3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Экономическая сторона интенсификации пероральной
сахароснижающей терапии агонистами рецепторов
глюкагоноподобного пептида-1
Зырянов С. К., Дьяков И. Н.4

ФАРМАКОНАДЗОР

Нежелательные лекарственные реакции нестероидных
противовоспалительных средств:
данные национальной базы за 10 лет
Сыраева Г. И., Колбин А. С.16

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рациональность рекомендаций препаратов посетителям аптеки
с цефалгиями в моделируемых ситуациях
Решетько О. В., Гришин А. И.27

Многофакторный анализ приверженности фармакотерапии
среди амбулаторных пациентов
со стабильной ишемической болезнью сердца
Фитилѳв С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А., Шкрѳбнѳва И. И.44

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Сердечная недостаточность как фактор риска развития
нежелательных реакций.
Часть 1: потенциальные изменения фармакокинетики
Переверзев А. П., Остроумова О. Д.53

Сердечная недостаточность как фактор риска развития
нежелательных реакций.
Часть 2: изменение фармакокинетики отдельных лекарственных средств
Переверзев А. П., Остроумова О. Д.60

АУДИТ

Анализ эффективности использования финансовых средств
при закупках лекарственных
препаратов для государственных нужд
Малаев М. Г.75

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных
реальной клинической практики в Санкт-Петербурге
Курылев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С.80



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientific editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

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

Graduate group

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 21.12.2021
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj 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-Ok.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM THE PUBLISHER

Afanasyeva EV3

PHARMACOECONOMICS

The economic side of an oral sugar lowering therapy intensification by glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Zyryanov SK, Dyakov IN.....4

PHARMACOVIGILANCE

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data

Syraeva GI, Kolbin AS.....16

PHARMACOEPIDEMOLOGY

The rationality of recommendations of drugs for patients with cephalgia in simulated situations in the pharmacy

Reshetko OV, Grishin AI.....27

Multivariate analysis of medication adherence among outpatients with stable coronary artery disease

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Kliuev DA, Shkrebniova II.....44

CLINICAL PHARMACOLOGY

Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions.

Part 1: potential changes in pharmacokinetics

Pereverzev AP, Ostroumova OD.....53

Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions.

Part 2: potential changes in pharmacokinetics of some drugs

Pereverzev AP, Ostroumova OD.....60

AUDIT

Analysis of the effectiveness of the use of financial resources in the procurement of pharmaceuticals for state needs

Malaev MG.....75

REAL-WORLD DATA

Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS.....80



**Подводя итоги:
20 лет журналу
«Качественная клиническая практика»**

С начала 90-х годов XX века в России заметно увеличилось количество международных многоцентровых клинических исследований новых лекарственных препаратов. Были введены этические принципы проведения клинических испытаний лекарственных средств: «Качественная клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP) — термин, который впоследствии был заменён «Надлежащей клинической практикой». Созрела необходимость в выпуске журнала, пропагандирующего и распространяющего знания о методологии проведения добросовестных, этически приемлемых клинических исследований, способствующего повышению научной и практической квалификации различных специалистов, поэтому в 2001 году был создан журнал «Качественная клиническая практика», который возглавил Белоусов Юрий Борисович.

Впоследствии цели и задачи журнала расширились, и сегодня они дополнены освещением научных и практических достижений в области фармакоэкономики, фармакоэпидемиологии, оценки технологий здравоохранения, фармакогенетики и других наук. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области клинической фармакологии, результатов национальных и международных клинических, фармакоэпидемиологических, фармакоэкономических и неинтервенционных исследований. Журнал предназначен для специалистов, работающих в клиниках и фармацевтических компаниях, регуляторных органах, научно-исследовательских институтах и комитетах по этике.

За 20 лет существования журнала вышло 66 выпусков, опубликовано 547 научных статей, с участием около 390 авторов. Аудитория журнала достигла 37 тысяч человек. Все выпуски журнала можно найти и в электронном виде на сайте www.clinvest.ru, который посещают 571 000 посетителей в год (47,5 тысячи в месяц), большинство которых приходят на сайт из поисковой системы Google — 76,9 %, а 22,8 % из «Яндекса». Российские читатели составляют большинство аудитории — 67,8 %, однако и в других странах журнал востребован: Казахстан — 8,22 % посетителей, Украина и Киргизия — по 5,48 %, Беларусь — 3,42 %, другие страны — 9,59 %.

Журнал включён в Перечень ВАК, рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук (№ 1958 в перечне). Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень ВАК: 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки), 14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки). Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,627, средний индекс Хирша авторов = 13,9, место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2020 год по тематике «Медицина и здравоохранение» = 123 из 612 журналов.

Приглашаем авторов к сотрудничеству, мы всегда рады вашим работам.

*Искренне Ваша,
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
Афанасьева Елена Владимировна*

Экономическая сторона интенсификации пероральной сахароснижающей терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.²

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

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

Аннотация. Проблема эффективного контроля сахарного диабета (СД) 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-го типа (СД 2) и входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием. Экономические сравнительные аспекты применения этих препаратов в отечественных условиях представляются важными для принятия решений. *Материал и методы.* На основе опубликованных данных клинических исследований проведена сравнительная экономическая оценка применения инъекционных препаратов: фиксированной комбинации инсулина гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси), эксенатид (Экс), дулаглутид (Дула), лираглутид (Лири), семаглутид (Сема) и фиксированной комбинации инсулина деглудек + лираглутид (иДегЛири) у больных, у которых не достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) приёмом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}) менее 7 %. Проведено не прямое сравнение 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 всех рассмотренных препаратов 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 37,8 %, с Дула — на 31,8 %, с Лири — на 63,5 %, с Сема — на 41,9 %), так и с иДегЛири — на 36,1 %. Общие расходы (прямые + не прямые) иГлаЛикси снижал в большей степени в сравнении с Экс, Дула, Лири и Сема (на 30,7; 22,3; 52,1 и 30,4 % 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-го типа; фармакоэкономика; инсулин гларгин + ликсисенатид; лираглутид; эксенатид; дулаглутид; семаглутид

Для цитирования:

Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Экономическая сторона интенсификации пероральной сахароснижающей терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-15>

Поступила: 10 ноября 2021 г. **Принята:** 20 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

The economic side of an oral sugar lowering therapy intensification by glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Zyryanov SK¹, Dyakov IN²

¹ — RUDN University, Russia, Moscow

² — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

Abstract. The effective control of Diabetes Mellitus (DM) is an actual problem from optimal expenditures of health care system point of view. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are one of the modern options 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 are important for decision making. *Materials and methods.* The comparative economic evaluation for injectable remedies such kind as fixed combination of insulin glargine + lixisenatide (iGlaLixi), exenatide (Exe), dulaglutide (Dula), liraglutide (Lira), semaglutide (Sema) and fixed combination of insulin degludec + liraglutide (iDegLira) has been performed base on published clinical data of efficacy in patients who did not reach target of HbA_{1c} on oral antidiabetic drugs treatment. 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 for all drugs included into analysis 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 37,8 %, vs Dula on 31,8 %, vs Lira on 63,5 %, vs Sema — on 41,9 %) as vs iDegLira — on 36,1 %. iGlaLixi decreased a total cost (direct and non-direct) better than Exe, Dula, Lira and Sema (on 30,7; 22,3; 52,1 and 30,4 % accordingly. *Conclusion.* An effective control of DM2T with GLP-1 RA and medicines on their based 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, semaglutide, insulin degludec + liraglutide

For citation:

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

Received: November 10, 2021. **Accepted:** November 20, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Сначала мы хотели по традиции, открывая статью, обсудить возрастающее год от года количество больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), но затем отказались от этой идеи, поскольку эти цифры перекочёвываю из публикации в публикацию и не прибавляют понимания ни практикующим врачам, ни организаторам здравоохранения насущных нужд ежедневной терапии заболевания. Цифры распространённости СД 2, часто подменяющие собой актуальность проблемы, отодвигают на второй план такие важные аспекты, как способы эффективного контроля заболевания для предупреждения его осложнений и то, сколько на это требуется выделить ресурсов. Кажущаяся дороговизна современных высокоэффективных лекарственных препаратов (в сравнении, например, с препаратами сульфонилмочевины или генно-инженерными инсулинами) на деле оборачивается экономией бюджета через несколько лет вследствие снижения числа сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

Современная концепция контроля СД 2 предусматривает индивидуализацию выбора сахароснижающего препарата, а фармацевтическая промышленность предоставляет возможность такого выбора — от пероральных до парентеральных средств. Все большее внимание уделяется дапаглифлозину и эмпаглифлозину не только как средствам контроля СД 2, но и как жизнесохраняющим средствам, уменьшающим вероятность сердечно-сосудистых катастроф [4]. Ещё одним классом средств, снижающих вероятность осложнений, являются агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (арГПП-1) [5]. Они же могут быть успешно применены в дополнение к ПССП у пациентов с плохим гликемическим контролем [6].

Поэтому арГПП-1 входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием [7, 8]. Препараты данной группы существенно различаются по структуре и длительности действия, имеют преимущества назначения у различных групп больных, однако большинство из них объединяет наличие кардио- и ренопротективных эффектов, что в на-

стоящее время считается важным условием выбора фармакотерапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы [9]. На основании систематического метаанализа исследований, включивших 56 004 больных СД 2-го типа, получавших ликсисенатид, лираглутид (Лира), эксенатид (Экс) и дулаглутид (Дула), было установлено, что арГПП-1 в том числе значительно снижают вероятность крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) на 12 % (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,82–0,94; $p < 0,0001$). Лечение арГПП-1 снижало смертность от всех причин на 12 % (0,88; 0,83–0,95; $p = 0,001$), госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 9 % (0,91; 0,83–0,99; $p = 0,028$). Семаглутид (Сема) также оказывает позитивное влияние на крупные сердечно-сосудистые события, что особенно отчётливо проявляется у больных с избыточным весом [10].

Вместе с тем кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов и арГПП-1, описанные выше, не могут быть достигнуты без адекватного контроля СД 2, который в настоящее время определяется достижением целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7 %. Именно этот уровень признаётся необходимым для достижения в процессе лечения, поскольку при таких параметрах углеводного обмена снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и др.) [11, 12]. Эти осложнения являются ресурсоёмкими, требующими больших общественных и личных расходов [13].

Эффективная и безопасная инсулиноterapia всегда считалась надёжной основой контроля СД [14]. Согласно данным британской базы данных CPRD, у большинства пациентов с уровнем HbA_{1c} 9 % и более, не достигших целей терапии на фоне применения ПССП, интенсификация терапии с применением только базального инсулина или арГПП-1 чаще всего не приводит к целевым результатам [15]. С помощью комбинирования инсулина и арГПП-1 удаётся добиваться более эффективного контроля СД 2, чем только применением арГПП-1 или инсулина, при этом снижается риск гипогликемий, характерный для

инсулинотерапии [16]. В Российской Федерации зарегистрированы для медицинского применения две такие фиксированные комбинации: инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси) (входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)) и инсулин деглудек 100 ЕД/мл + лираглутид (иДегЛири) (не входит в Перечень ЖНВЛП). Оба эти препарата, как и вышеперечисленные арГПП-1, являются одним из вариантов интенсификации сахароснижающей терапии при неэффективности ПССП [7].

В 2018 г. J. Rosenstock и соавт. провели не прямое (методом подбора пар) сравнение параметров эффективности и безопасности иГлаЛикси (из серии исследований LixiLan-O) и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (из серии исследований GetGoal Duo-1) [17]. При этом были соблюдены правила сопоставимости дизайнов клинических исследований, возраста, расы, индекса массы тела, уровня HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак, длительности СД и применения ПССП у больных в группах. Установлено, что иГлаЛикси был более эффективен у «наивных» пациентов: доля больных СД 2, достигших уровня HbA_{1c} менее 7 %, была достоверно больше, чем в группе свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, — 79 и 51 % соответственно ($p < 0,0001$). При этом средняя суточная доза иГлаЛикси была 29 ЕД (по гларгину) против 55 ЕД инсулина гларгин 100 ЕД/мл (иГла).

Целью настоящего исследования было экономическое сравнение применения иГлаЛикси с арГПП-1 с Дула, Лири, Экс, Сема и иДегЛири на основе непрямого сравнения их клинической эффективности у больных СД 2, не компенсированных приёмом ПССП.

Задачи:

- литературный поиск с целью изучения клинической эффективности вышеперечисленных препаратов для интенсификации контроля СД 2 при неэффективности ПССП;
- не прямое сравнение клинической эффективности иГлаЛикси, Дула, Лири, Сема и иДегЛири для контроля СД 2-го типа через общий компаратор иГла;
- сравнение клинико-экономического эффекта иГлаЛикси, Дула, Лири, Экс, Сема и иДегЛири для интенсификации контроля СД 2 при неэффективности ПССП;
- оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремени заболевания СД 2-го типа при применении сравниваемых препаратов, в том числе с учётом влияния на сердечно-сосудистые события.

Материалы и методы / Material and methods

Прямые (англ. head-to-head) сравнения применения иГлаЛикси с Экс, Дула, Лири, Сема и иДегЛири 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 [23] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ ЦЭКМП [24]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, была выбрана твёрдая конечная 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 для каждой группы [25] по следующему алгоритму:

Данные по сравнительной клинической эффективности иГлаЛикси и иГла взяты из [17]. Далее определяли OR для сравнения иГла → Экс, иГла → Дула, иГла → Лири, иГла → Сема, иГла → иДегЛири а затем через иГла (общий компаратор) проводили не прямое сравнение с определением OR для иГлаЛикси → Экс, иГлаЛикси → Дула, иГлаЛикси → Лири, иГлаЛикси → Сема, иГлаЛикси → иДегЛири.

Отношение шансов (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).

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

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

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

Таблица 1

Отобранные исследования при проведении непрямого сравнения

Table 1

Selected studies for indirect comparison

№	Сравнение, источник / Comparison, source	Препарат / Remedy	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} через 26–30 нед. / Patients reached target HbA _{1c} after 26–30 weeks	Дозы инсулина (средние, ЕД/сут) / Insulin dose (average, U/day)
1	Сравнение иГлаЛикси и иГла [17]	иГлаЛикси	71 %	29
		иГла	59 %	55
2	Сравнение Экс и иГла [18]	Экс	46 %	-
		иГла	48 %	25
3	Сравнение Дула и иГла [19]	Дула	53,2 %	-
		иГла	30,9 %	29*
4	Сравнение иДегЛиры и иГла [20]	иДегЛиры	56 %	35,9
		иГла	29 %	50,8
5	Сравнение Сема и иГла [21]	Сема 0,5 мг/нед Сема 1,0 мг/нед	57 % 73 %	-
		иГла	38 %	29,2
6	Сравнение Лиры и иГла [22]	Лиры	45,8 %	-
		иГла	48,4 %	51,7

* Ограничением приведённого исследования является недотитрованность иГла: только 24 % 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.

* 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

Таблица 2

Матрица для расчётов отношения шансов

Table 2

Matrix for Odds Ratio calculations

	Достижение HbA _{1c} <7,0 % (n, %) / Reached of HbA _{1c} <7,0 % (n, %)	Недостижение HbA _{1c} <7,0 % (n, %) / Failure of HbA _{1c} <7,0 % (n, %)	Всего / Total
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

Полученное значение ОШ 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, сперва определяли шансы для иГлаЛикси по формуле:

$$\text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}} = \text{OR} / (\text{OR} + 1),$$

где $\text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}}$ — 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:

$$\text{Odds}_{\text{сравни}} = 1 - \text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}}$$

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

Полученные значения 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.

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

Table 3

Cost of remedies in the analysis

Международное непатентованное наименование / INN	Торговое наименование, форма выпуска / Trade name, form of issue	Стоимость упаковки по ГРЛС ¹ (руб.) / Cost of pack based on GRLS* (RUR)	Стоимость упаковки с ТН и НДС ² (руб.) / Cost of pack with TN** and VAT*** (RUR)	Стоимость ЕД/мг (руб.) / Cost of unit/mg (RUR)
Инсулин гларгин + лисисенатид (иГлаЛикси)	«Соликва СолоСтар» [*] , 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл, 3 мл, № 3	2 916,00	3 528,36	3,92 ³
Дулаглутид (Дула)	«Трулисити» [*] , 1,5 мг / 0,5 мл, 0,5 мл № 4	4 849,80	5 868,26	978,04
Лираглутид (Лира)	«Виктоза», 6 мг/мл, 3 мл	5 042,79	280,16	
Эксенатид (Экс)	«Баета», 250 мкг/мл, 2,4 мл		7 052,01	11753,36
Семаглутид (Сема)	«Оземпик», 1,34 мг/мл, 1,5 мл 1,34 мг/мл, 3 мл	5 817,77 ⁴	7 039,00	3 519,75 1 759,88
Инсулин деглудек + лираглутид (иДегЛира)	«Сультотай», 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл 3 мл, № 5		16 649,00	11,10 ⁵

Примечания: ¹ ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ² НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка, ³ по инсулину гларгин, ⁴ стоимость, которую производитель планирует зарегистрировать, ⁵ по инсулину деглудек.
* — GRLS — The State Register of maximal manufacturer prices; ** — TN — The median of the regulated wholesale mark up; *** — VAT — value added tax.

Рассчитывали коэффициент изменения дозы инсулина для каждого прямого сравнения как отношение суточной дозы инсулина в исследуемом препарате к суточной дозе иГла. Затем полученные коэффициенты умножали на усреднённое 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 препараты Перечня ЖНВЛП учтены согласно Государственному реестру предельных отпускных цен [26] с учётом средней оптовой надбавки 10 % [27] и НДС 10 %. Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, использовали среднюю цену согласно данным госзакупок или предложениям в аптеках Москвы для препарата «Сультотай» (табл. 3). Для препарата Сема использованы данные по цене, предоставленные производителем на Комиссии Минздрава России по формированию Перечней лекарственных препаратов [28].

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 со сравниваемыми схемами фармакотерапии. Для иГлаЛикси с учётом дозировки при сравнении с иГла в 29 ЕД/сут использованы данные по стоимости ручки в 100 ЕД/мл инсулина гларгин + 33 мкг/мл лисисенатида, которая предназначена для лечения в дозировках до 40 ЕД/сут по гларгину включительно.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2 [29] (табл. 4).

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2-го типа [29]

Table 4

The frequency of cardiovascular diseases in diabetes mellitus 2 type [29]

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

Стоимость лечения осложнений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5) [30].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение HbA_{1c} < 7,0 % позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [31]. Так ожидается снижение частоты всех ССС на 29 % (95 % ДИ 0,51—0,98), инсульта — на 32 % (95 % ДИ 0,46—0,99).

Помимо прямых затрат на лекарственную терапию и лечение обострений учитывали иные затраты, связанные с оплатой временной нетрудоспособности (ВУТ) и недополученным объёмом внутреннего

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ

Table 5

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

Заболевание / Illness	КСГ / DRG		Коэффициент затрат / Ratio of expenditures	Стоимость законченного случая, руб. / Cost of case, RUR	Среднее значение стоимости, руб. / Average cost, RUR
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	129 467,37
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	78 876,65	
	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	

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ

Table 5

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

Заболевание / Illness	КСГ / DRG	Коэффициент затрат / Ratio of expenditures	Стоимость законченного случая, руб. / Cost of case, RUR	Среднее значение стоимости, руб. / Average cost, RUR
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

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; КСГ — клиничко-статистическая группа; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Notes: CVDs — cardiovascular diseases; DRG — disease related group; CHF — chronic cardiac failure

валового продукта (ВВП) в результате ВУТ. Частота летальных исходов при СД 2, по данным эпидемиологического исследования «ФОРСАЙТ-СД2», составляет 40,6 на 100 000 больных, или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали среднемесячную начисленную заработную плату за 2020 г. в 51 083,00 руб. [32]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 702,77 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100%-ном размере.

При оценке объёма недополученного 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. в день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях — инфаркт миокарда 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые препараты и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты);
- затраты на оплату ВУТ и на недополученный ВВП за период ВУТ.

Результаты / Results

В результате ряда непрямых сравнений клинической эффективности иГлаЛикси и рассматриваемых препаратов, проведённых через общего компаратора — иГла — и основанного на вычислении ОР исходя из соотношения числа пациентов, достигших / не достигших целевого уровня HbA_{1c} в течение 26–30 недель наблюдения (см. табл. 1), были получены следующие результаты (рис. 1, 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 28 % по итогам 26-недельного лечения СД 2. При этом суточные дозировки были 29 ЕД по гларгину и 55 ЕД соответственно. (Подробно методика расчёта эквивалентных доз представлена нами ранее [33].)

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и непрямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД 2 (табл. 7). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 8 представлены затраты (расходы) в расчёте на 1 пациента для лечения в течение 26 недель (для сравнения с Сема — 30 недель) применения рассматриваемых препаратов с учётом их сравнительной эффективности, определённой на основе непрямого сравнения. Расчёты свидетельствуют о том, что иГлаЛикси имеет экономические преимущества перед всеми сравненными режимами применения аГПП-1, назначаемыми при неэффективности ПССП.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГлаЛикси.

Заключение / Conclusion

Все рассмотренные в данной работе препараты, так же как и современные аналоги инсулина 2-го поколения могут быть успешно применены для интенсификации терапии при недостаточном контроле гликемии у пациентов с СД 2 на ПССП. Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на непрямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов иГлаЛикси с Дула (оба препарата входят в Перечень ЖНВЛП), Лира, Экс и ДегЛира

(не входят в Перечень ЖНВЛП) и Сема (рекомендован к включению в Перечень ЖНВЛП с 2022 г.), показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 с помощью этих современных лекарственных средств. Повышение эффективности лечения, использование адекватных индивидуализированных программ контроля, конечно при своевременной диагностике СД 2, обещает в 10-летней перспективе возврат инвестиций в том числе и в арГПП-1 и препараты на их основе [34, 35]. В нашем анализе не учитывались осложнения со стороны почек, требующие при лечении существенных материальных ресурсов — стоимость гемодиализа может доходить до почти 1 млн руб. в год на пациента, что намного дороже самой дорогой антидиабетической терапии [36]. Безусловно, некоторые арГПП-1 рассматриваются как перспективные препараты с высоким нефропротективным индексом, что в совокупности с их гипогликемизирующим действием позволяет занимать им особое положение в ряду средств для контроля СД 2 [37]. Добавление арГПП-1 к аналогам инсулина 2-го поколения намного повышает возможности лечения и способствует большей приверженности больных к лечению [38, 39].

Подтверждение экономической целесообразно-

сти возмещения страховых и бюджетных средств при лечении иГлаЛикси получено от многих агентств по изучению последствий применения препаратов. В частности, Канадское агентство по медицинским технологиям в своём отчёте демонстрировало очевидные финансовые резоны использования этого препарата в практическом здравоохранении [40]. В ряду рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные экономические преимущества при моделировании в отечественных условиях интенсификации терапии СД 2 при неэффективности ПССП. Учитывая прослеженную связь между снижением уровня HbA_{1c} и уменьшением вероятности развития ССС, можно предположить, что иГлаЛикси будет именно тем средством, которое позволит решать проблему недостаточного контроля заболевания глифлозинами и ДПП-4 и другими ПССП при $HbA_{1c} \geq 9,0\%$. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в которых бы можно было сравнить эти препараты в реальных отечественных условиях с точки зрения как контроля заболевания, так и предупреждения ССС. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам применения иГла не было достигнуто компенсации у большинства больных, что

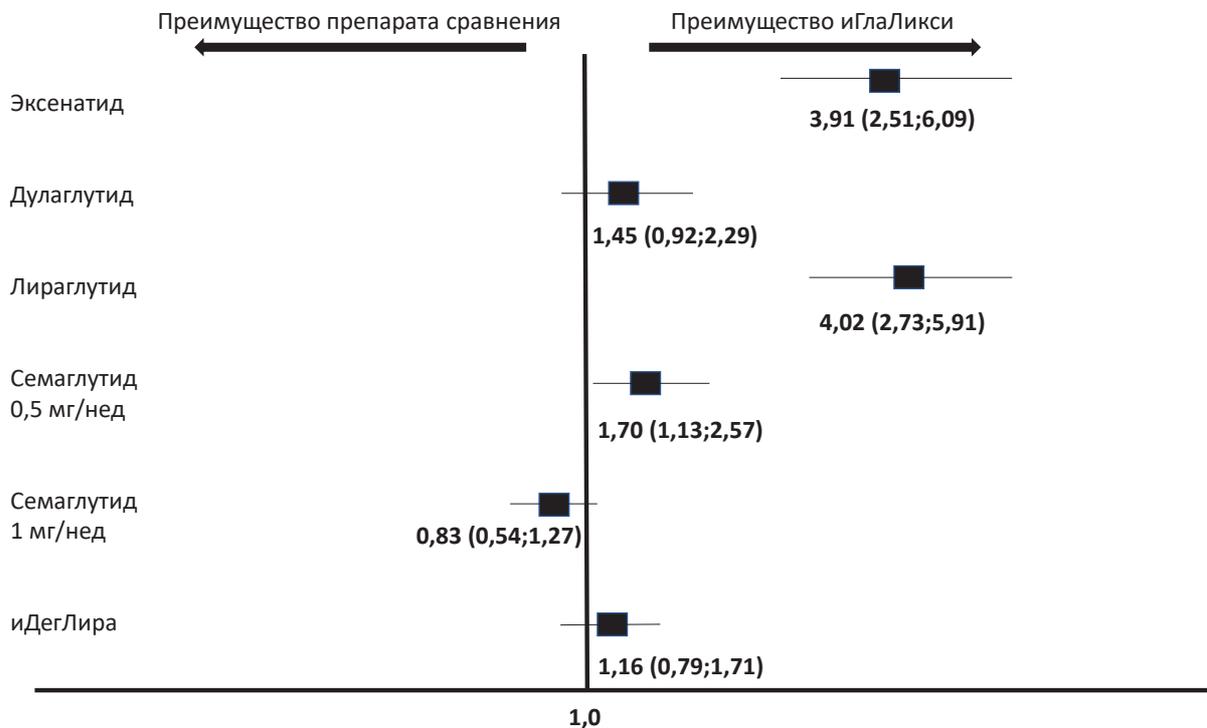


Рис. 1. Результаты сравнительной клинической эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин + ликсисенатид и других режимов фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа, выраженные в отношении шансов (число больных, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$)

Примечание: В скобках — доверительный интервал с 95%-ной достоверностью.

Fig. 1. Results of comparative efficacy for fixed combination of insulin glargine + lixisenatide and others therapeutic regimens for diabetes mellitus type 2 based on odds ratios (patients reached $HbA_{1c} < 7,0\%$)

Note: In braces — confidential interval with 95 % probability.

Таблица 6

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

Table 6

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

Направление сравнения / Vector of Comparison	Отношение шансов / OR	ДИ (ниж) / CI (low)	ДИ (верх) / CI (upper)	Рассчитанная частота достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ / Calculated frequency of target achievement $HbA_{1c} < 7,0\%$	Эквивалентные суточные дозировки иГлаЛикси по иГла (ЕД) / Equipotential dosages iGlaLixi on iGla (U/day)
Сравнение иГлаЛикси и иГла / Comparison of iGlaLixi and iGla					
иГлаЛикси → иГла	3,62	2,72	4,83	71 % / 59 %	29/55-
Сравнение иГлаЛикси и Экс / Comparison of iGlaLixi and Exe					
иГла → Экс	1,08	0,77	1,51	-	-
иГлаЛикси → Экс	3,91	2,51	6,09	79,6 % / 20,4 %	21,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Дула / Comparison of iGlaLixi and Dula					
иГла → Дула	0,40	0,28	0,57		-
иГлаЛикси → Дула	1,45	0,92	2,29	59,2 % / 40,8 %	22,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Лира / Comparison of iGlaLixi and Lira					
иГла → Лира	1,11	0,86	1,44		-
иГлаЛикси → Лира	4,02	2,73	5,91	80,1 % / 19,9 %	28,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Сема 0,5 мг/нед / Comparison of iGlaLixi and Sema 0,5 mg/week					
иГла → Сема	0,47	0,35	0,63		-
иГлаЛикси → Сема	1,70	1,13	2,57	62,9 % / 37,0 %	22,2/-
Сравнение иГлаЛикси и Сема 1,0 мг/нед / Comparison of iGlaLixi and Sema 1,0 mg/week					
иГла → Сема	0,23	0,17	0,32		-
иГлаЛикси → Сема	0,83	0,54	1,27	45,4 % / 54,6 %	22,2/-
Сравнение иГлаЛикси и иДегЛира / Comparison of iGlaLixi and iDegLira					
иГла → иДегЛира	0,32	0,25	0,42		-
иГлаЛикси → иДегЛира	1,16	0,79	1,71	45,4 % / 54,6 %	27,9/-

* Дозировки иГлаЛикси представлены как эквивалентные иГла; ОШ— отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

* The dosages of iGlaLixi are presented as equipotent to iGla; OR — Odds Ratio; CI — confidence interval

в некоторой степени может влиять на результаты непрямого сравнения.

- аГПП-1 являются эффективными средствами интенсификации терапии у больных, у которых применение ПССП не обеспечивает надёжного контроля СД 2;
- иГлаЛикси, по результатам непрямого сравнения, показывает лучшую эффективность в сравнении с Экс, Лира и Сема (0,5 мг в неделю) и сопоставимую с Дула, Сема (1,0 мг в неделю) и иДегЛира по отношению шансов, рассчитанному по числу больных, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$;
- применение иГлаЛикси способствует рацио-

нальному расходованию средств вследствие меньших затрат в сравнении с рассмотренными режимами интенсификации терапии СД 2 при неэффективности ПССП.

Ограничения исследования / Limitations of the study

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interest. The financing of this research work was carried out by JSC Sanofi Russia (Moscow), while independent results were obtained

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

Participation of authors. Zyryanov SK — research concept, literary search, article editing; Dyakov IN — literary search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

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

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практиче-ский центр исследования проблем рациональной фарма-котерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

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

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD, Cand. Sci. (Biol.), General Head of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

Список литературы / References

1. Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е., Фадеев В. В. Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):27–52. [Kalashnikova MF, Belousov DYU, Cheberda AE, Fadeev VV. Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):27–52. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10062
2. Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Клинико-экономическая эффективность применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2019;(4):23–32. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Clinical and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type 2 diabetes mellitus in Russian health care conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(4):23–32. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10062
3. Колбин А. С., Курылёв А. А., Балькина 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
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573
6. Zinman B, Bhosekar V, Busch R et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–67. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X
7. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii “Sakharniy diabet u vzroslih”. Utverdeny Minzdravom Rossii. 2019. (In Russ).]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/970>. Ссылка активна на 02.03.2021.
8. 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
9. 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):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
10. Williams DM, Evans M. Semaglutide: Charting New Horizons in GLP-1 Analogue Outcome Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(10):2221–35. doi: 10.1007/s13300-020-00917-8
11. Elgart JE, Silvestrini C, Prestes M et al. Drug treatment of type 2 diabetes: Its cost is significantly associated with HbA1c levels. *Int J Clin Pract*. 2019;73(4):e13336. doi: 10.1111/ijcp.13336
12. Inoue K, Nianogo R, Telesca D et al. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *Int J Epidemiol*. 2021;50(4):1373–83. doi: 10.1093/ije/dyaa263
13. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in Type 2 Diabetes: a systematic review. *Value Health*. 2018;21(7):881–90. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019
14. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. Simplification of complex insulin therapy: a story of dogma and therapeutic resignation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108958. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108958
15. Демидов Н. А. Старт инъекционной терапии с фиксированной комбинации аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного диабета 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(5):10–14. [Demidov

- NA. The start of injectable therapy with a fixed ratio combination of analog basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist as a new opportunity in achieving the goals of therapy of type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(5):10–14. (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-5-10-14
16. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and efficacy of insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), two novel co-formulations of a basal insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor agonist, in patients with Diabetes not adequately controlled on oral antidiabetic medications. *Clin Diabetes*. 2018;36(2):149–59. doi: 10.2337/cd17-0064
17. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J et al. Propensity-score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio insulin glargine 100 U and lixisenatide (iGlarLixi) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2821–9. doi: 10.1111/dom.13462
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. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechner V. 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
20. Aroda VR, González-Galvez G, Grön R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):596–605. doi:10.1016/S2213-8587(19)30184-6
21. Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–66. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
22. D'Alessio D, Häring HU, 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 Feb;17(2):170–8. doi: 10.1111/dom.12406
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) Available at: <https://www.cadth.ca/> Accessed February 11, 2021
24. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. 2017. 32 с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKКMP» Minzdrava Rossii. 2017. (In Russ.).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamykh-sravneniy-LP-2017-g.pdf>. Ссылка активна на 11.03.2021.
25. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed by V. B. Gerasimov, A. L. Khokhlov, O. I. Karpov. Moscow: Meditsina, 2005. (In Russ.).]
26. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyy reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ.).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 14.03.2021.
27. 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 lekarstvennyye preparaty, ustanovlennyye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ.).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978>. Ссылка активна на 11.09.2020.
28. Протокол заседания Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 05.08.2021 [Protokol zasedaniya Komissii Minzdrava Rossii po formirovaniyu perechnykh lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi ot 05.08.2021. (In Russ.).] Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/666/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_05.08.2021.pdf?1628694319. Ссылка активна на 28.09.2021.
29. Дедов И. И., Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Рафальский В. В., Калашников В. Ю., Колбин А. С., Языкова Д. Р., Иваненко Л. Р. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):443–56. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, Rafalskii VV, Kalashnikov VY, Kolbin AS, Yazykova DR, Ivanenko LR. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):443–56. (In Russ.).] doi: 10.14341/DM8146
30. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 года № 2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2299 of December 28, 2020 “O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov”. (In Russ.).] Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/>. Ссылка активна на 01.09.2021.
31. 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*. 2020 Jun;14(3):274–81. doi: 10.1016/j.pcd.2019.09.006
32. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000–2020 гг. [Dannyye Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subiektam Rossijskoj Federatsii za 2000–2020 gg. (In Russ.).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries. Ссылка активна на 11.03.2021.
33. Дьяков И. Н., Зырянов С. К. Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):4–15. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):4–15. (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-4-15
34. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа [Текст]: препринт WP8/2018/01 / Л. Д. Попович, Е. Г. Потапчик, С. В. Светличная; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2018. — (Серия WP8 «Государственное и муниципальное управление»). — 40 с. [Otsenka ekonomicheskikh vygod ot realizatsii effektivnykh programm bor'by s saharnym diabetom 2-go tipa [Tekst]: preprint WP8/2018/01 / L. D. Popovich, E. G. Potapchik, S. V. Svetlichnaya. Nac. issled. un-t «Vysshaya shkola ekonomiki». Moscow: Izd. dom Vysshey shkoly ekonomiki, 2018. — (Seriya WP8 «Gosudarstvennoe i municipal'noe upravlenie»). (In Russ.).]
35. Шестакова М. В., Колбин А. С., Карпов О. И., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю., Арпьева М. А., Курьлев А. А., Проскурин М. А. Экономическая ценность определения гликированного гемоглобина для диагностики сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2019;22(6):504–14. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI, Galstyan GR, Mayorov AY, Arepeva MA, Kurylev AA, Proskurin MA. An economic value of the glycated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):504–14 (In Russ.).] doi: 10.14341/DM12205
36. Земченков А. Ю., Румянцев А. Ш., Смирнов А. В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра). *Нефрология*. 2018;22(1):58–68. [Zemchenkov AY, Romyantsev AS, Smirnov AV. The efficacy evaluation of the nephroprotective therapy: minireview and Saint-Petersburg registry data. *Nephrology*. 2018;22(1):58–68. (In Russ.).] doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68
37. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):369–86. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3
38. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing Fixed-Ratio combination therapy in Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(2):265–77. doi: 10.1007/s12325-018-0868-9
39. David J, Fonseca V. When should fixed ratio basal insulin/glucagon-like peptide-1 receptor agonists combination products be considered? *J Diabetes Complications*. 2019;33(12):107473. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107473
40. Pharmacoeconomic Review Report: Insulin glargine + lixisenatide (Soliqua): (Sanofi-Aventis): Indication: adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 60 units daily) alone or in combination with metformin [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan.

Затраты за 1 год в зависимости от достижения / недостижения компенсации СД 2-го типа за 1 случай (руб.)

Costs for 1 year, depending on the achievement / non-achievement of compensation for DM 2 type 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 nonmedical costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} / Direct nonmedical Costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные не прямые затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} / Indirect costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные не прямые 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

Затраты на контроль СД 2-го типа в течение 26 недель / пациент трудоспособного возраста

The cost of monitoring DM 2 type within 26 weeks (rub. / working age patient)

Затраты / Costs	иГлаЛикси / iGlaLixi	Экс / Exe	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Дула / Dula	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Лира / Lira	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Сема / Sema	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	иДегЛира / iDegLira	Разница (руб., %) / Diff
Затраты на препараты	16 952,94	39 491,29	-22 538,35 57,1 %	16 952,94	38 143,69	-21 190,75 -55,6 %	15 048,63	88 248,83	-73 200,19 -82,9 %	18 257,41	52 796,26	-34 520,85 -65,4 %	22 430,85	51 456,59	-29 025,74 -56,4 %
Затраты на лечение осложнений СД 2	28 468,64	33 531,64	-5 077,53 -15,1 %	28 468,64	28 523,42	-54,77 -0,2 %	28 468,64	30 895,12	-2 426,48 -7,9 %	28 468,64	27 647,04	821,61 2,9 %	28 468,64	28 140,00	328,64 1,2 %
Суммарно прямые затраты	45 251,58	73 022,77	-27 615,88 -37,8 %	45 251,58	66 667,11	-21 245,53 -31,8 %	43 517,28	119 143,95	-75 626,67 -63,5 %	46 774,05	80 443,30	-33 699,25 -41,9 %	50 899,50	79 596,59	-28 697,10 -36,1 %
Оплата ВУТ	8 652,54	10 219,33	-1 566,62 -15,3 %	8 652,54	8 869,54	-16,90 -0,2 %	8 652,54	9 401,30	-748,67 -7,9 %	8 652,54	8 339,14	253,50 3,0 %	8 652,54	8 551,24	101,40 1,2 %
Недополученный ВВП за период ВУТ	19 740,58	23 314,93	-3 574,18 -15,3 %	19 740,58	19 779,13	-38,56 -0,2 %	19 740,58	21 448,63	1 708,05 -11,85 %	19 740,58	19 162,63	578,35 3,0 %	19 740,58	19 509,24	231,34 1,2 %
Суммарно косвенные затраты	28 393,21	33 534,27	-5 140,80 -15,3 %	28 393,21	28 448,	-55,46 -0,2 %	28 393,21	30 849,33	-3 981,48 -7,9 %	28 393,21	27 561,37	831,85 -3,0 %	28 393,21	28 060,47	332,34 1,2 %
ВСЕГО ЗАТРАТ	73 814,79	106 557,03	-32 756,69 -30,7 %	73 814,79	95 117,78	-21 300,98 -22,3 %	71 910,49	149 993,88	-78 083,39 -52,1 %	75 137,26	108 004,67	-32 867,40 -30,4 %	79 292,71	107 657,07	-28 364,36 -26,4 %

Примечание: * — 30 недель.

Note: * — 30 weeks.

Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет

Сыраева Г. И.^{1,2}, Колбин А. С.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

Аннотация. Группа нестероидных противовоспалительных средств за прошедшее десятилетие занимает одну из лидирующих позиций по уровню востребованности населением. Во многом это обусловлено безрецептурным отпуском представителей данной фармацевтической группы, широким спектром назначения и доступным ценовым диапазоном. Отсутствие должного контроля за применением данных лекарств значительно затрудняет оценку безопасности, своевременное выявление и профилактику событий, ассоциированных с безопасностью пациентов. *Цель.* Оценка данных национальной базы фармаконадзора по вопросам безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Материалы и методы.* Данное исследование представляет собой «cross-sectional study» за период 2010–2020 гг. Оценка профиля безопасности международных непатентованных наименований (МНН) из группы НПВС на пострегистрационном этапе осуществлялась по данным выгрузки национальной базы (Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора; АИС РЗН), а также по базам данных PubMed, Medline, Google Scholar, Elibrary. *Выводы.* За десятилетний период количество зарегистрированных спонтанных сообщений составило 8 334 сообщения. В отношении трёх международных непатентованных наименований количество нежелательных лекарственных реакций преобладает — это метамизол (1875 (22,5 %)), ацетилсалициловая кислота (1716 (20,6 %)), диклофенак (979 (11,7 %)). Основным системно-органным классом, в отношении которого описываются события, ассоциированные с вопросами безопасности, является кожа и подкожные структуры. Данный факт не согласуется с данными референтных источников информации, что говорит о неэффективности пострегистрационных наблюдений со стороны держателей регистрационных удостоверений.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства; нежелательные лекарственные реакции; фармаконадзор; Автоматизированная информационная система Росздравнадзора

Для цитирования:

Сыраева Г. И., Колбин А. С. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. *Качественная клиническая практика.* 2021;(4):16-26. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-16-26>

Поступила: 5 декабря 2021 г. **Принята:** 11 декабря 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data

Syraeva GI, Kolbin AS

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² — Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. The group of non-steroidal anti-inflammatory drugs has occupied one of the leading positions in terms of demand by the population over the past decade. This fact is explained by non-prescription sale, a wide range of purposes and an affordable price range. The lack of proper control over the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) greatly complicates the assessment of safety, timely detection and prevention of events associated with patient' safety. *Target.* Evaluation of data from the national pharmacovigilance database of the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Materials and methods.* This is a cross-sectional study covering the period from 2010 till 2020. The assessment of the safety profile of international non-proprietary names (INN) from the group of NSAIDs at the post-registration stage was carried out according to the data of uploading the national database (Automated Information System of Roszdravnadzor; AIS RZN), as well as PubMed, Medline, Google Scholar, Elibrary databases. *Conclusions.* Over a ten-year period, the number of registered spontaneous messages was 8,334. With regard to the three international generic names, the number of adverse drug reactions prevails — this is metamizole (1875 (22.5 %)), acetylsalicylic acid (1716 (20.6 %)), diclofenac (979 (11.7 %)). The main system organ class with safety-related events are described for skin and subcutaneous structures. This fact is not consistent with the data of reference sources of information, which indicates the ineffectiveness of post-marketing observations by marketing authorization holders.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; adverse drug reactions; pharmacovigilance; automated information system of Roszdravnadzor

For citations: Syraeva GI, Kolbin AS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):16-26. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-16-26>

Received: December 5, 2021. **Accepted:** December 11, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Большинство пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обычно хорошо их переносят. Однако в случае более длительного лечения и при наличии у пациента сопутствующей патологии и отягощающих факторов (например, пожилой возраст, снижение функции экскреторных органов, декомпенсация сопутствующих состояний и пр.) риск возникновения нежелательной лекарственной реакции (НЛР) может значительно повышаться. По данным литературы, наиболее значимыми НЛР являются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и почечной систем [1].

Мониторинг нежелательных реакций НПВС является актуальной проблемой и в силу их безрецептурного отпуска, низкой информированности населения, равно как и медицинских работников, о возможности развития серьезных НЛР. Отсутствие должного контроля за применением НПВС значительно затрудняет оценку безопасности, своевременное выявление и профилактику возникновения НЛР [2].

Цель / Aim

Оценка данных национальной базы фармаконадзора по вопросам безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов.

Задачи / Tasks:

1. Обзор существующих данных российской национальной базы по применению НПВС.
2. Анализ и выявление тех представителей нестероидных противовоспалительных средств, в отношении которых сведения передаются в национальную базу наиболее часто.
3. Сравнение данных по безопасности наиболее часто применяемых представителей группы нестероидных противовоспалительных средств на пострегистрационном этапе по данным открытых литературных источников и национальной базы Российской Федерации.

Материалы и методы / Materials and methods

Данное исследование представляет собой «cross-sectional study» за период 2010–2020 гг. Оценка профиля безопасности международных непатен-

тованных наименований (МНН) из группы НПВС на пострегистрационном этапе осуществлялась по данным выгрузки национальной базы (Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора; АИС РЗН), а также по базам данных PubMed, Medline, Google Scholar, Elibrary.

На пострегистрационном этапе в мировой практике фармаконадзора внедрён и активно применяется метод сбора информации о безопасности ЛС посредством формирования и отправки в регуляторный орган спонтанного сообщения (СС). В соответствии с законодательными требованиями, информирование системы здравоохранения происходит путём предоставления СС в соответствующую структуру национальной системы фармаконадзора [3]. Внесение информации в АИС РЗН осуществляется на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор» [4]. Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НЛР, в общемировой и российской практике формируются карты извещения, в которых репортёр (лицо, предоставляющее сведения в АИС РЗН) предоставляет определенный объём информации — информацию о пациенте, подозреваемом лекарственном средстве (ЛС), нежелательном явлении/реакции и лице, сообщившем о событии, также учитывается наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьезности и ожидаемость (предвиденность) события. Кроме того, указываются МНН, торговое наименование (ТН) ЛС, которое вызвало НЛР, его дозировка, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (rechallenge) и отменой подозреваемого лекарственного средства (если применимо) [5].

Кодирование НЛР в Автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA версия 23.0 (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs v. 23.0).

Результаты / Results

За период с 2010 по 2020 г. из национальной базы было выгружено 8334 сообщения. Каждое сообщение, выгруженное из АИС РЗН, было проверено на предмет валидности, а именно на наличие определённого объёма информации, необходимого для

дальнейшего анализа. Затем были определены основные МНН из группы НПВС, по которым в АИС РЗН была предоставлена информация. Алгоритм работы с сообщениями представлен на рис. 1.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, определены семь основных МНН, по которым предоставляются сведения. При ранжировании количества сообщений в отношении конкретного МНН распределение было следующим: 1) первое место пришлось на ацетилсалициловую кислоту (АСК) — количество предоставленных сообщений в АИС РЗН составило 3862 сообщения (46 %); 2) на втором месте — метамизол, 1925 сообщений (23 %); 3) далее по количеству сообщений располагались: диклофенак, 1392 (17 %); 4) мелоксикам — 715 (9 %); 5) эторикоксиб — 280 сообщений (3 %); 6) целекоксиб — 142 сообщения (1,7 %); 7) фенилбу-

тазон — 18 сообщений (0,3 %). Соответственно, лидирующие позиции по частоте репортирования занимали три МНН: АСК, метамизол и диклофенак.

При работе с сообщениями информация была проанализирована на предмет дублирования, а также корректности предоставления данных (в одном сообщении могло быть закодировано более одного события, либо могло быть предоставлено несколько последующих сообщений типа «follow-up»), ввиду чего итоговое количество НЛР было меньше. По частоте валидных событий, зарегистрированных в АИС РЗН, первое место занимал метамизол — итоговое количество сообщений для данного ЛС составило 1875 (при наличии follow-up в анализ включалось только последнее).

Характеристика популяции, в отношении которой зарегистрированы НЛР, представлена на рис. 2.

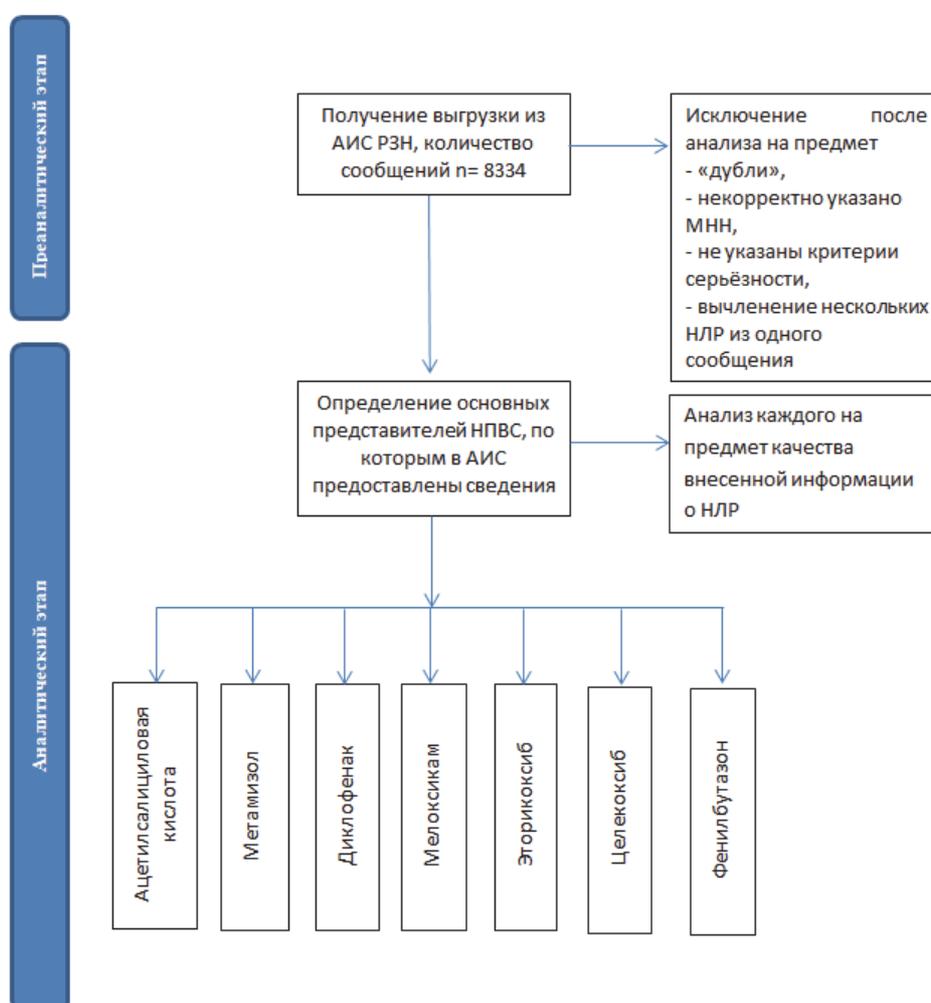


Рис. 1. Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

Fig. 1. Flowchart describing the stages of analysis spontaneous messages from the Automated Information System of Roszdravnadzor

Примечание: АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Note: АИС РЗН — AIS RZN — Automated Information System of Roszdravnadzor.

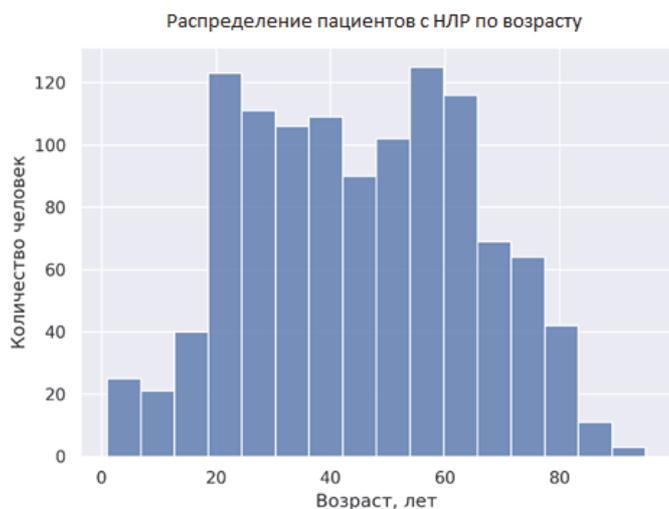


Рис. 2. Демографические характеристики пациентов, получавших метамизол в период с 2010 по 2020 г., по данным, полученным из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

Fig. 1. Demographic characteristics of patients treated with metamizole between 2010 and 2020 according to data from the Automated Information System of Roszdravnadzor

Примечание: АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Note: AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, распределение по полу было следующим: количество женщин преваляло — 771 человек (65,7 %), количество мужчин — 391 человек (33,3 %), в 11 (0,9 %) сообщениях пол не был указан.

При работе с сообщениями синонимичные события были объединены в общий термин самого нижнего уровня (LLT — Lowest Level Term), который по дереву решений, предлагаемому программой, укладывался в преимущественный термин (PT — Preferred Term), который, в свою очередь, и определял системно-органный класс (SOC — System organ class) НЛР. Анализ полученной выгрузки позволил выделить наиболее часто встречающиеся события для метамизола, ассоциированные с вопросами безопасности, которые подробно представлены на рис. 3.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, частота встречаемости зарегистрированных НЛР следующая: 1) ассоциированы с поражением кожи и подкожной клетчатки — 1048 сообщений; 2) общие нарушения и реакции в месте введения — 382; 3) нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — 127; 4) лабораторные и инструментальные данные — 74; 5) нарушения со стороны сосудов — 60; 6) нарушения со стороны нервной системы — 60; 7) желудочно-кишечные нарушения — 57; 8) травмы, интоксикации и осложнения процедур — 45; 9) нарушения со стороны сердца — 12.



Рис. 3. Распределение НЛР в зависимости от системно-органного класса при применении метамизола за период с 2010 по 2020 г.

Fig. 3. Distribution of ADRs depending on the systemic organ class in the use of metamizole for the period from 2010 till 2020

Примечание: НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

Note: НЛР — ADR — adverse drug reaction.

Распределение описанных НЛР для МНН: метамизол по исходам представлено на рис. 4.



Рис. 4. Исходы НЛР при применении метамизола, по данным Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора за период 2010–2020 гг.

Fig. 4. ADR outcomes in case of using metamizole according to the Automated Information System of Roszdravnadzor for the period 2010–2020

Примечания: НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Notes: НЛР — ADR — adverse drug reaction, AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, исход был указан в 1167 (99,5 %) случаях. Выздоровление без последствий отмечено у 639 пациентов (55,0 %), улучшение состояния — у 347 человек (29,9 %), исход не известен у 76 пациентов (6,5 %), состояние без изменений зарегистрировано у 43 человек (3,7 %), летальный исход отмечен у 14 человек (1,2 %), выздоровление с последствиями — у 12 человек (1,0 %), и исход отмечен как «не применимо» у 30 пациентов (2,6 %).

НЛР, для которых применим критерий серьезности «летальный исход», были ассоциированы со следующими событиями: «Шок анафилактический», «Гранулоцитопения тяжёлая» и «Реакция анафилактоидная».

Итоговое количество сообщений для МНН: АСК составило 1716 (при наличии follow-up в анализ включалось только последнее).

Характеристика популяции, которая принимала в качестве подозреваемого лекарства АСК, проанализирована за 10-летний период и представлена на рис. 5.

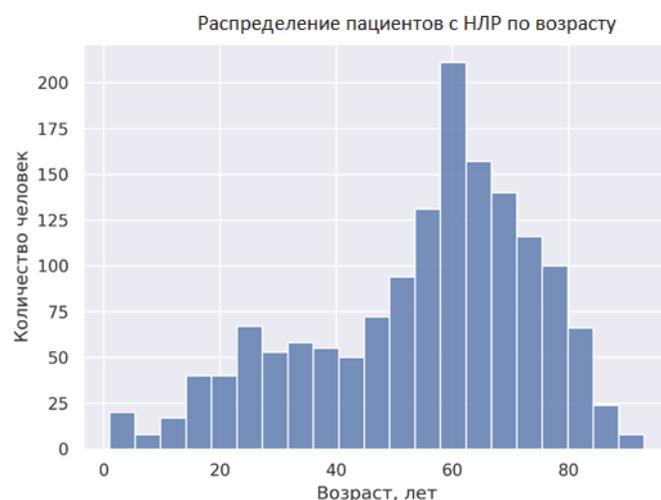


Рис. 5. Демографические характеристики пациентов, получавших АСК в период с 2010 по 2020 г., по данным, полученным из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

Fig. 5. Demographic characteristics of patients treated with acetylsalicylic acid from 2010 till 2020 according to data obtained from the Automated Information System of Roszdravnadzor

Примечания: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Notes: AISRZN — Automated information system of Roszdravnadzor; АСК — ASA — acetylsalicylic acid.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, максимальный возраст составил 93 года, минимальный возраст 1 год, медиана — 59 лет (интерквартильная широта — от 43 до 69 лет). Распределение по полу было следующим: женщины — 929 (54,5 %); мужчины — 759 (44,5 %); пол не указан в 18 случаях (1,1 %). Системный анализ наиболее часто встречающихся НЛР позволил выделить следующие системно-органные классы (рис. 6).

Как видно из данных, представленных на рис. 6, частота встречаемости зарегистрированных НЛР следующая: 1) ассоциированы с поражением кожи и подкожной клетчатки — 503 сообщения; 2) ЖКТ — 342 сообщения; 3) нарушения со стороны сосудов зарегистрированы в 278 случаях; 4) общие реакции и нарушения в месте введения — 225 НЛР; 5) поражения дыхательной системы отмечены в 135 случаях; 6) поражения нервной системы — 99 сообщений; 7) кровь и лимфатическая система — 58 сообщений; 8) нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — 33 сообщения; 9) ассоциированные с поражением иммунной системы — 24 НЛР; 10) реакции лабораторные и инструментальные нарушения — 20 событий.

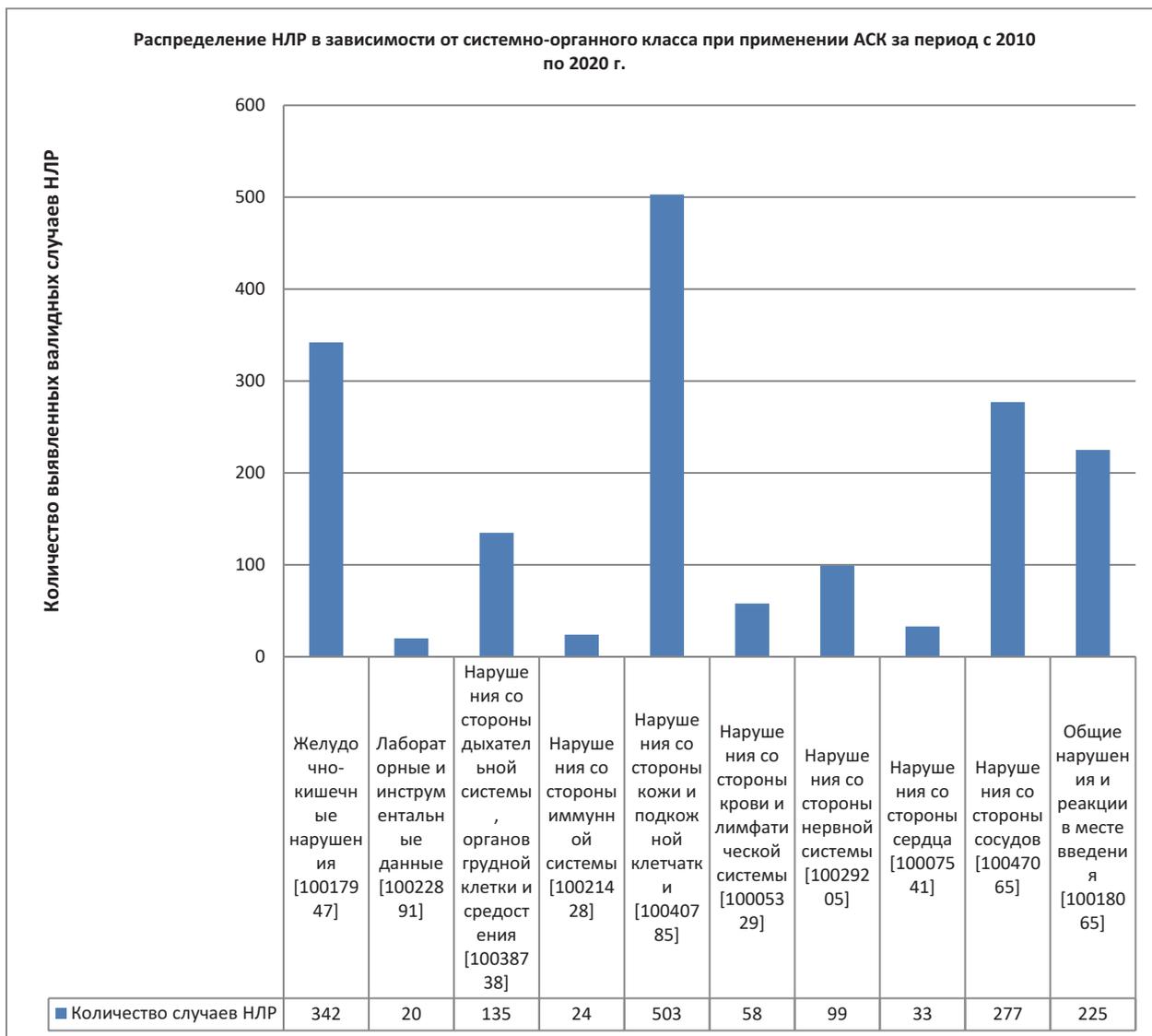


Рис. 6. Распределение НЛР в зависимости от системно-органный класса при применении АСК за период с 2010 по 2020 г.

Fig. 6. Distribution of ADRs depending on the systemic organ class in the use of ASA for the period from 2010 till 2020

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

Notes: АСК — ASA — acetylsalicylic acid; НЛР — ADR — adverse drug reaction.

Распределение описанных НЛР для МНН: АСК по исходам представлено на рисунке 7.

Распределение НЛР по исходам



Рис. 7. Исходы НЛР при применении АСК, по данным Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора за период 2010–2020 гг.

Fig. 7. ADR outcomes in case of using ASA according to the Automated Information System of Roszdravnadzor for the period 2010–2020

Примечания: НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АСК — ацетилсалициловая кислота; АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Notes: НЛР — ADR — adverse drug reaction; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как видно из данных, представленных на рис. 7, исход был указан в 1664 (97,5 %) случаях. Выздоровление без последствий отмечено у 723 человек (43,4 %), улучшение состояния отмечено у 454 человек (27,3 %), исход не известен у 230 человек (13,8 %), состояние без изменений зарегистрировано у 121 человека (7,3 %), летальный исход отмечен у 67 пациентов (4,0 %), выздоровление с последствиями — 10 человек (0,6 %), и исход отмечен как «не применимо» у 59 человек (3,5 %).

НЛР, для которых в качестве исхода указан «летальный исход», были ассоциированы со следующими событиями: «Инфаркт миокарда», «Кровотечение (неуточнённое)» и «Кровотечение из желудочно-кишечной язвы».

Следующее МНН по частоте регистрации НЛР (979) — диклофенак.

Характеристика популяции, в отношении которой зарегистрированы НЛР, представлена на рис. 8.

Распределение пациентов с НЛР по возрасту

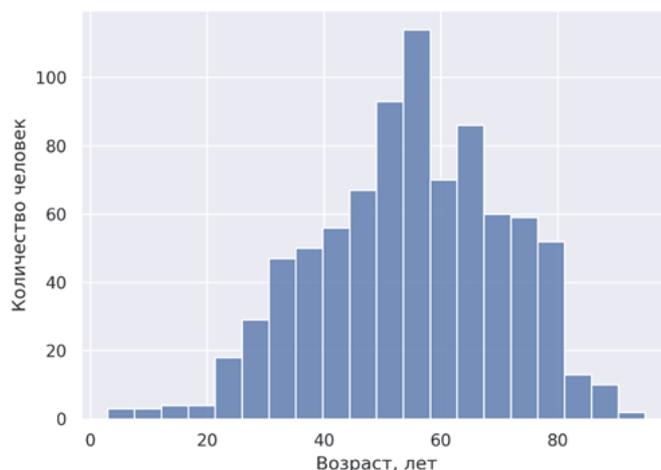


Рис. 8. Демографические характеристики пациентов, получавших диклофенак в период с 2010 по 2020 г., по данным, полученным из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

Fig. 8. Demographic characteristics of patients treated with diclofenac between 2010 and 2020 according to data obtained from the Automated Information System of Roszdravnadzor

Примечание: АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Note: AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как видно из данных, представленных на рис. 8, максимальный возраст составил 95 лет, минимальный возраст составил 3 года (медиана возраста — 55,5 года, интерквартильная широта — от 44 до 66 лет). Распределение по полу было следующим: количество женщин превалировало — 549 (60,7 %), количество мужчин — 340 (37,6 %), в 15 (1,7 %) сообщениях пол не указан. В общей сложности описано 979 различных проявлений НЛР. На рис. 9 представлены основные типы НЛР, а также их классификация по MedDRA.

Как видно из данных, представленных на рис. 9, классификатор MedDRA распределил зарегистрированные НЛР по 13 основным системно-органам классам, распределение по 4 основным из них оказалось следующим: 1) самое большое количество сообщений относится к нарушениям со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки — 682 сообщения; 2) на втором месте нарушения и реакции в местах введения — 119 НЛР; 3) желудочно-кишечные нарушения — 116 событий; 4) нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — 41 событие. Частота регистрации НЛР по другим органам и системам составляет менее 1 % и не является значимой.

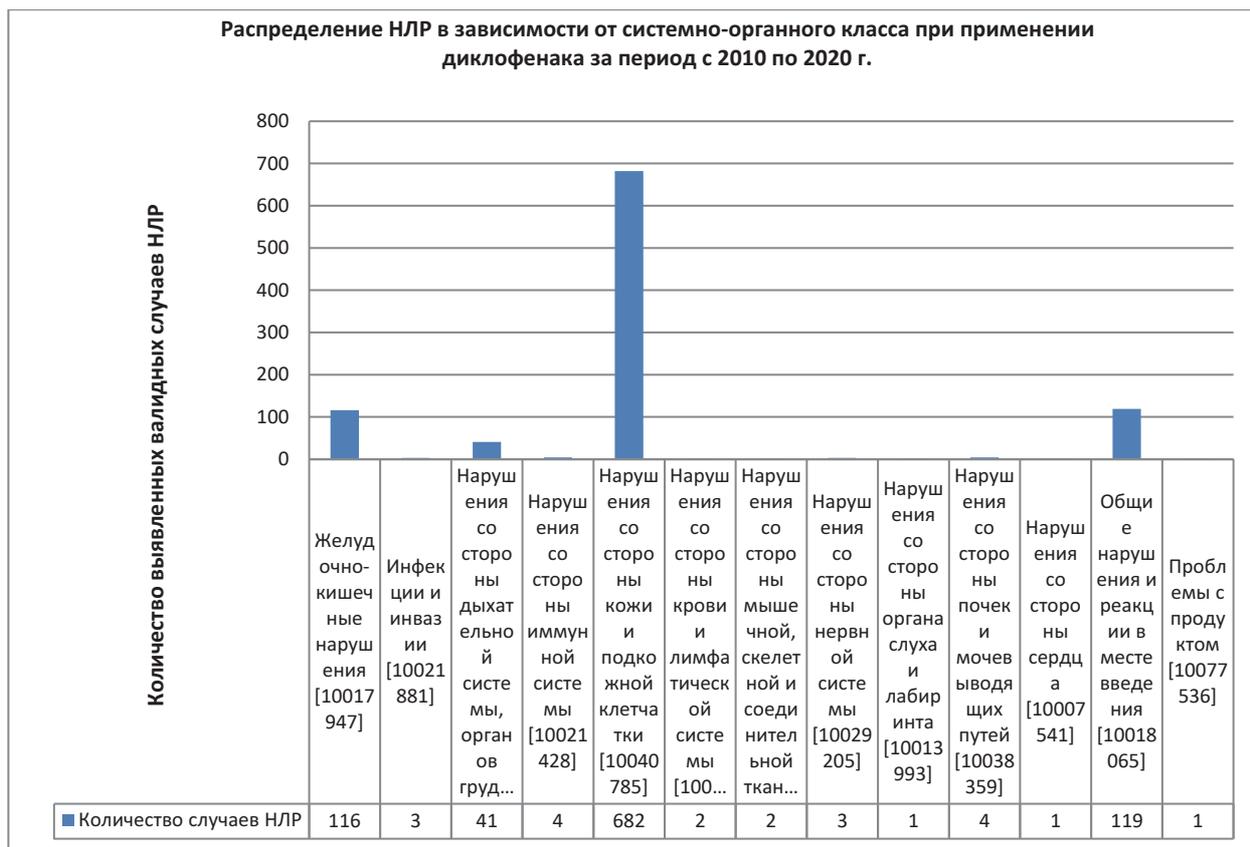


Рис. 9. Распределение НЛР в зависимости от системно-органного класса при применении диклофенака за период с 2010 по 2020 г.

Fig. 9. Distribution of ADRs depending on the systemic organ class in the use of diclofenac for the period from 2010 till 2020

Примечание: НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

Note: НЛР — ADR — adverse drug reaction.

Распределение описанных НЛР для МНН: диклофенак по исходам представлено на рис. 10.

Как видно из данных, представленных на рис. 10, исход НЛР был указан в 884 (97,9 %) случаях. Выздоровление без последствий было отмечено у 391 пациента (43,3 %), улучшение состояния — в 274 случаях (30,3 %), исход не известен — у 100 человек (11,1 %), состояние без изменений зарегистрировано у 44 пациентов (4,9 %), летальный исход — у 16 человек (1,8 %), выздоровление с последствиями — у 7 человек (0,8 %), и исход отмечен как «не применимо» в 52 случаях (5,8 %).

НЛР, для которых в качестве исхода указан летальный исход, были ассоциированы со следующими событиями: «Шок анафилактический», «Гепатотоксический эффект, недостаточность почечная», «Некролиз эпидермальный токсичный», «Нефрит интерстициальный, недостаточность почечная острая».

Распределение НЛР по исходам



Рис. 10. Исходы НЛР при применении диклофенака, по данным Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора за период 2010–2020 гг.

Fig. 10. ADR outcomes in case of using diclofenac according to the Automated Information System of Roszdravnadzor for the period 2010–2020

Примечания: НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Notes: НЛР — ADR — adverse drug reaction; AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Обсуждение полученных результатов / Discussion of the results obtained

В соответствии с проведённым анализом, группа НПВС за прошедшее десятилетие занимает одну из лидирующих позиций по уровню потребления населением [6]. Во многом это обусловлено безрецептурным отпуском представителей данной фармацевтической группы, широким спектром назначения и доступным ценовым диапазоном.

Несмотря на это, за десятилетний период в АИС РЗН выгружено всего 8334 сообщения, что не достигает необходимого минимума репортирования, рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения [7]. Для сравнения, открытая база данных FAERS США (FDA Adverse Event Reporting System) за аналогичный период времени для 3 рассмотренных МНН содержит суммарно 28 872 сообщения [8], что значительно превышает показатели репортирования в РФ, почти в 4 раза.

Несмотря на то что НПВС считают в целом безопасными лекарствами, для них возможен такой серьёзный исход НЛР, как смерть. По данным анализа национальной системы фармаконадзора, для трёх МНН, в отношении которых зафиксировано самое большое количество спонтанных сообщений, летальные исходы зарегистрированы со следующей частотой. Для ацетилсалициловой кислоты у 67 пациентов (0,8 %), для метамизола — 14 человек (0,17 %), для диклофенака — 16 человек (0,19 %). Также следует отметить тот факт, что средний возраст пациентов, для которых зарегистрированы НЛР с летальным исходом, укладывается в диапазон трудоспособного населения (интерквартильная широта — от 44 до 66 лет).

Данные, полученные из национальной базы, свидетельствуют о том, что НЛР отличались от тех, которые фигурируют в открытых литературных источниках. По информации из АИС РЗН, наиболее частым типом НЛР были события, связанные с поражением кожи и подкожной клетчатки (метамизол — 1048 (55,9 %), диклофенак — 682 сообщения (69,7 %), АСК — 503 (29,3 %) сообщения), а также общие нарушения и реакции в месте введения (метамизол — 382 (20,4 %), АСК — 225 (13,1 %), диклофенак — 119 (12,1 %)). Поражение ЖКТ по частоте встречаемости оказалось достаточно редким (АСК — 342 (19,9 %), метамизол — 57 (3,04 %), диклофенак — 116 (11,8 %)). Помимо этого, зафиксирован целый ряд событий, которые практически не встречаются в описаниях открытых литературных источников, а именно — поражения дыхательной системы (за исключением «аспириновой бронхиальной астмы») и поражения нервной системы.

Традиционно самыми частыми типами НЛР для НПВС описываются реакции гастротоксичности различной локализации и степеней тяжести, в качестве исходов описываются такие состояния, как диспепсия, тошнота, рвота, болевой синдром, ЖКТ — кровотечения, диарея, а также язвенные поражения [9]. Следующими по частоте возникновения являются НЛР, ассоциированные с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС). Риск сердечно-сосудистых НЛР довольно высок, в качестве исходов в литературе описаны такие конечные точки, как инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть [10]. Данные референтных источников информации не нашли своего отражения по результатам анализа национальной базы РФ, поражения сердечно-сосудистой системы также оказались довольно редкими (АСК — 33 (1,9 %), метамизол — 12 (0,6 %), диклофенак — 1 (0,1 %)).

Расхождение данных национальной базы о безопасности на пострегистрационном этапе и данных открытых литературных источников информации может быть связано с рядом обстоятельств. В первую очередь следует указать на возможную неэффективность пострегистрационных исследований. После регистрации ЛС и выхода его на рынок могут выявляться новые риски, связанные с его применением, которые не могли быть выявлены на предыдущих этапах (в ходе доклинических и клинических исследований). Это, с одной стороны, создаёт угрозу здоровью пациентов, с другой стороны — может повлиять на регистрационный статус препарата (препарат может быть отозван с рынка по причинам безопасности). В связи с этим законодательно регламентирована обязанность держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) осуществлять пострегистрационный мониторинг безопасности лекарственных препаратов и представлять регулятору периодические отчёты по безопасности [5]. Соответственно, со стороны ДРУ проводятся недостаточно эффективные пострегистрационные наблюдения.

В перекос по объёму репортированной информации именно по определённому системно-органному классу также вносит свой вклад и низкая информированность медицинских работников. Принимая во внимание тот факт, что количество предоставленных сообщений относительно мало, можно также сделать вывод о низкой настороженности в вопросах безопасности группы НПВС всех звеньев системы фармаконадзора.

Ещё одним обстоятельством, которое может повлиять на учащение НЛР с преимущественным поражением кожи и подкожных структур, может быть несоблюдение лучших практик производственного контроля (Good Manufacture Practice; GMP) [11].

Выводы / Conclusions

На основании проведённого анализа данных национальной базы представляется возможным сделать следующие выводы:

1. За десятилетний период количество зарегистрированных спонтанных сообщений составило 8334 сообщения, что не достигает необходимого минимума репортирования.
2. НЛР зарегистрированы наиболее часто для трёх лекарств: метамизола (1875), ацетилсалициловой кислоты (1716) и диклофенака (979).
3. Несмотря на то что группа НПВС характеризуется благоприятным профилем безопасности, всё же в АИС РЗН зарегистрированы смертельные исходы. Для ацетилсалициловой кислоты в 4,0 % от всех зарегистрированных НЛР описан летальный исход; для метамизола — в 1,2 %; для диклофенака — в 1,8 %. Средний возраст пациентов, для которых зарегистрированы НЛР с летальным исходом, укладывается в диапазон трудоспособного населения (интерквартильная широта — от 44 до 66 лет).
4. Различия с литературными данными по вопросам безопасности могут быть объяснены рядом

факторов, основным из которых авторы статьи считают неэффективность пострегистрационного наблюдения со стороны ДРУ.

5. Для актуализации данных относительно профиля безопасности заявленной группы ЛС необходим дальнейший мониторинг национальной базы с возможным обновлением референтных источников информации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interests. The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов: Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; Колбин А. С. — редактирование статьи.

Participation of authors. Syraeva GI — research concept, article editing, literature review, article writing; Kolbin AS — article editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/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 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

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

Syraeva Gulnara I.

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>

SPIN code: 9650-5671

Deputy Quality Manager, LLC «Eco-safety Research Center», Saint-Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Kolbin Alexey S.

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

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

Список литературы / References

1. Laine L, Smith R, Min K, Chen C and Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(5):751–67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03043.x
2. Вельц Н. Ю., Букатина Т. М., Журавлёва Е. О., Кутехова Г. В., Дармостукова М. А., Олефир Ю. В., Романов Б. К., Глаголев С. В., Поливанов В. А. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(3):123–9. [Velts NYu, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Olefir YuV, Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA. On the issue of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):123–9. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-3-123-129
3. Сыраева Г. И., Колбин А. С., Матвеев А. В., Панезина В. С. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336–44. [Syraeva GI, Kolbin AS, Matveev AV, Panezhina VS. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336–44. (In Russ).]. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор». [Federal Law of Russian Federation 12.04.2010 g. № 61-FZ (red. ot 03.04.2020) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv», stat'ya 64 «Farmakonadzor». (In Russ).]. Доступно по: <https://fzrf.su/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz/st-64.php>. Ссылка активна на 23.12.2021.
5. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета ЕЭК 03.11.2016 г., вступившие в силу 06.05.2017 г. [Pravila nadlezhashchei praktiki farmakonadzora Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza (utverzhdennye resheniem Soveta EEK 03.11.2016 g., vstupivshie v silu 06.05.2017 g. (In Russ).]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026106>. Ссылка активна на 23.12.2021.
6. Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ. DSM Group. СМК соответствует требованиям ISO 9001:2015. [Ezhemesyachnyi roznichnyi audit farmatsevticheskogo rynka RF. DSM Group. SMK sootvetstvuet trebovaniyam ISO 9001:2015 (In Russ).]. Доступно по: <https://dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>. Ссылка активна на 23.12.2021.
7. Крашенинников А. Е., Матвеев А. В., Марченко С. Д. Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):154–60. [Krashennnikov AE, Matveev AV, Marchenko SD. Organisation of the Russian pharmacovigilance system: survey of pharmacovigilance officers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):154–160. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-154-160
8. FDA.gov [Internet]. U.S. Food and Drug Administration: FEARS public dashboard. Available from: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>.
9. Gallelli L, Colosimo M, Pirritano D, Ferraro M, De Fazio S, Marigliano NM, & De Sarro G. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Drug Investig*. 2007;27(2):115–22. doi: 10.2165/00044011-200727020-00004
10. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302–8. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302
11. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, решение совета Евразийской экономической комиссии, решение от 03 ноября 2016 года № 77. [Pravila nadlezhashchei praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza, reshenie sojeta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii, reshenie ot 03 noyabrya 2016 goda № 77. (In Russ).]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>. Ссылка активна на 23.12.2021.

Рациональность рекомендаций препаратов посетителям аптеки с цефалгиями в моделируемых ситуациях

Решетько О. В., Гришин А. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, как минимум половина взрослого населения планеты хотя бы раз за год испытывает головную боль. Пациенты, страдающие головными болями, не всегда имеют возможность посетить врача, поэтому важная роль в оказании таким пациентам медикаментозной помощи отводится работникам первого стола — фармацевтам и провизорам. *Цель.* Выявить особенности оказания фармацевтической помощи пациентам с головной болью в аптеках на основании фармакоэпидемиологического исследования в аспекте рациональности рекомендаций фармацевтических работников. *Материалы и методы.* Было проведено исследование, основанное на анкетировании 153 фармацевтических работников первого стола (г. Саратов) с использованием специально разработанной анкеты, включающей вопросы со свободной формой ответа с моделируемой ситуацией. Данные были обработаны с помощью Microsoft Excel 2010 и STATISTIKA 6.0. *Результаты.* Из рекомендуемых посетителям групп на долю МНН по группе «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты [M01A]» приходится 45,0 % всех МНН, на группу «Анальгетики [N02]» — 55,0 %. Ибупрофен (62,8 %) и комбинация дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенилэфрин (41,2 %) были отмечены как наиболее часто рекомендуемые. Обращение к врачу рекомендовали большинство респондентов (52,3 %, $n=153$) в случае пациента с головной болью, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Ибупрофен (90,8 %) или парацетамол (45,8 %), причём в формах суспензии или суппозиториях, являются преимущественными рекомендациями при головной боли у ребёнка до 3 лет ($n=131$). Парацетамол в комбинациях (69,2 %) превалирует как первая рекомендация при головной боли на фоне ОРВИ ($n=146$). Неселективные НПВП пациенту с желудочно-кишечными осложнениями могли бы порекомендовать 43,4 % специалистов ($n=113$). Рекомендация НПВП наиболее частотна (51,8 %, $n=110$) в случае пациента 80 лет без сопутствующих заболеваний. Парацетамол (50,0 %) или ибупрофен (34,7 %) фармацевтические работники могли бы чаще рекомендовать для беременной женщины с головной болью ($n=98$). В случае головной боли после травмы 47,1 % рекомендуют посещение врача ($n=153$). *Заключение.* Частые рекомендации комбинированных анальгетиков и их связь с развитием лекарственно индуцированных головных болей свидетельствуют о необходимости осторожных рекомендаций данных препаратов. Не всегда корректные рекомендации говорят о необходимости повышения уровня профессиональных знаний, изучения клинических рекомендаций по терапии и диагностике цефалгий, что может позволить осуществить рациональный выбор препарата, первично предположить у посетителя состояния, требующие обращения к врачу, и в конечном счете повысить качество фармацевтической помощи.

Ключевые слова: головная боль; фармацевт; провизор; аптека; мигрень; фармацевтическая помощь; фармакоэпидемиологическое исследование

Для цитирования:

Решетько О. В., Гришин А. И. Рациональность рекомендаций препаратов посетителям аптеки с цефалгиями в моделируемых ситуациях. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):27-43. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-27-43>

Поступила: 22 сентября 2021 г. **Принята:** 14 октября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

The rationality of recommendations of drugs for patients with cephalgia in simulated situations in the pharmacy

Reshetko OV, Grishin AI

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia

Abstract. *Relevance.* According to statistics of the World Health Organization, at least half of the world's adult population experienced headaches at least once a year. Patients suffering from headaches do not always have the opportunity to visit a doctor, therefore, an important role in helping these patients is assigned to pharmacists. *Purpose.* Based on the pharmacoepidemiological study to identify the features of providing pharmaceutical care to patients with headache in pharmacies in the issue of rationality of recommendations of pharmaceutical workers. *Materials and methods.* A pharmacoepidemiological study was conducted based on a survey of 153 pharmaceutical workers (Saratov) using a specially developed questionnaire that includes free-form questions with a simulated situation. The data was processed using Microsoft Excel 2010 and STATISTIKA 6.0. *Results* Of the groups recommended to visitors, INNs in the group «Nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs [M01A]» account for 45.0 % of all INNs, and the group «Analgesics [N02]» — 55.0 %. Ibuprofen (62.8 %) and the combination of drotaverine + caffeine +

naproxen + paracetamol + phenylephrine (41.2 %) were noted as the most frequently recommended. A visit to a doctor was recommended by the majority of respondents (52.3 %, $n=153$) in the case of a patient with a headache accompanied by nausea and vomiting. Ibuprofen (90.8 %) or paracetamol (45.8 %), moreover in the form of suspension or suppositories, are the preferred recommendations for headache in children under 3 years of age ($n=131$). Paracetamol in combinations (69.2 %) prevails as the first recommendation for headache associated with acute respiratory viral infections ($n=146$). Non-selective NSAIDs for a patient with gastrointestinal complications could be recommended by 43.4 % of specialists ($n=113$). The NSAID recommendation is the most frequent (51.8 %, $n=110$) in the case of an 80-year-old patient without concomitant diseases. Paracetamol (50.0 %) or ibuprofen (34.7 %) would be more often recommended by pharmaceutical workers for a pregnant woman with headache ($n=98$). In case of headache after trauma, 47.1 % recommend a visit to a doctor ($n=153$). *Conclusion.* The frequent recommendation of combined analgesics and their association with the development of drug-induced headaches indicates the need for careful recommendation of these drugs. Not always correct recommendations indicate the need to increase the level of professional knowledge, study clinical recommendations for the therapy and diagnosis of cephalgia, which can make it possible to make a rational choice of the drug, initially assume that the visitor has conditions that require a visit to a doctor, and ultimately improve the quality of pharmaceutical care.

Keywords: headache; pharmacist; pharmacy; migraine; pharmaceutical care; pharmacoepidemiological study

For citation:

Reshetko OV, Grishin AI. The rationality of recommendations of drugs for patients with cephalgia in simulated situations in the pharmacy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(4):27-43. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-27-43>

Received: September 22, 2021. **Accepted:** October 14, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Головная боль (цефалгия) является одним из самых распространённых патологических состояний. По оценкам ВОЗ, почти половина взрослых людей хотя бы раз в году испытывают приступы головной боли. Цефалгия является причиной значительного социально-экономического ущерба для общества и входит в десятку самых частых причин нетрудоспособности в мире [1, 2].

Столкнувшись с головной болью (т. е. симптомом, как правило, не требующим экстренного медицинского вмешательства, а иногда и с более серьёзными симптомами), пациенты могут оценивать данное состояние как временное и не воспринимать проблему как серьёзную и требующую посещения врача, аргументируя это нехваткой времени и/или трудностями, возникающими с записью к специалисту. Поэтому они посещают аптечную организацию, где просят порекомендовать какой-либо препарат от головной боли. На первом месте для фармацевтического работника, безусловно, встаёт задача грамотно объяснить посетителю необходимость посещения врача (вне зависимости от симптомов), и объяснить это так, чтобы у пациента не было сомнений в компетенции специалиста. Посетитель при выборе препарата сталкивается с проблемами: какой из препаратов в его случае будет наиболее эффективен, как и когда его принимать, возможные взаимодействия с другими лекарствами, возможные нежелательные реакции. Поэтому, а также в связи с опасностью неправильного использования лекарственных препаратов, роль консультативной помощи фармацевтического работника становится решающей [3].

Ввиду многих факторов диалог посетителя аптеки с фармацевтическим работником не всегда будет качественным и полноценным, а взаимодействие с посетителем чаще всего заканчивается рекомендацией препарата, не всегда рационально выбранного.

Многие зарубежные исследования по изучению фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями были направлены на выявление особенностей консультирования, а также были посвящены экспериментальному обучению фармацевтического персонала — использование специальных программ, протоколов, алгоритмов, чек-листов [4].

Таким образом, рациональность рекомендаций, а следовательно и качество фармацевтической помощи, будет зависеть от множества переменных: коммуникативных навыков фармацевтического работника, его профессиональных знаний и многого другого.

Целью данного исследования являлось выявление особенностей оказания фармацевтической помощи пациентам с головной болью в аптеках в аспекте рекомендаций фармацевтических работников в определённых ситуациях, а также оценка рациональности данных рекомендаций.

Материалы и методы / Material and methods

Дизайн данного исследования был основан на анонимном добровольном анкетировании фармацевтов и провизоров г. Саратова. Критерий включения: фармацевт или провизор должен был непосредственно взаимодействовать с посетителем аптеки (исключались сотрудники больничных или межбольничных аптек, участвующие в снабжении медицинских организаций).

Данные о количестве аптечных организаций в Саратове отсутствуют в каких-либо открытых источниках. Также отсутствуют данные о численности фармацевтических работников. Картографический анализ позволил выявить ориентировочное количество аптечных организаций, равное 650. При среднем числе сотрудников на одну аптечную организацию, равном 5, величина генеральной совокупности будет равна 3 250 человек.

Определение необходимого объема выборки осуществлялось по формуле:

$$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N),$$

где n — минимальный объём необходимой выборки;
 Δ — величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надёжных результатов);
 N — объём генеральной совокупности = 3250 человек.

Минимальный размер необходимой для исследования выборки составил 97 человек. Выборка составила 153 человека. Размер ошибки при данном размере выборки равен 0,079.

Анкета состояла из двух основных блоков вопросов: общих и специальных. Общие вопросы отражали социально-демографические характеристики и профессиональный статус фармацевтического работника. Специальные вопросы касались темы исследования, а именно — возможных рекомендаций препаратов при взаимодействии с посетителем. Большая часть специальных вопросов была сформулирована в стиле ситуаций со свободной формой ответа. Респонденту необходимо было указать препараты, которые он мог бы порекомендовать или не порекомендовать в той или иной ситуации. В случае если респондент затруднялся ответить, можно было оставить поле пустым.

Для удобства представления данных в вопросах с моделируемыми ситуациями (в зависимости от ответов) респонденты были разделены на две категории:

- респонденты, которые не стали называть препарат(ы);
- респонденты, назвавшие какие-либо препарат(ы).

Внутри групп (в связи со свободной формой ответа) были выделены названия отдельных групп и препаратов, чаще всего отмечаемых респондентами. Данные отражены в относительных величинах (от общего числа респондентов в данной группе).

Например, если респондент ответил: «НПВС, ибуклин, нимесил, нурофен в капсулах», то ответ засчитывался в несколько категорий. Считалось, что в этом случае респондент:

- 1 раз отметил группу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хотя и были названы два препарата данной группы;
- 1 раз отметил группу комбинированных анальгетиков;
- по одному разу отметил каждый из препаратов: ибупрофен, нимесулид, комбинацию ибупрофен + парацетамол;
- 1 раз отметил лекарственную форму «капсулы».

Таким образом, в таблицах в столбце «рекомендуемая группа» отражено количество респондентов, которые отметили данную группу препаратов. Внутри группы отражены международные непатентованные наименования (МНН), которые отмечались специалистами наиболее часто.

При обработке полученных данных использовался пакет программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 6.0. Оценка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В статистической обработке данных использовались методы описательной статистики (расчёт относительных величин (%), средних арифметических значений (M) и стандартных ошибок среднего (m), а также стандартных отклонений (σ)). Нормально распределённые количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$.

Результаты / Results

В анкетировании приняли участие 153 фармацевтических работника. Средний возраст респондентов составил $33,04 \pm 9,51 \pm 0,77$ года, стаж работы по специальности $11,23 \pm 9,55 \pm 0,77$ года. Среди респондентов большую часть составили женщины (95,4 %). Квалификацию «провизор» имели 49,7 %, «фармацевт» — 50,3%.

Респондентам было предложено отметить несколько наиболее часто рекомендуемых ими препаратов от головной боли (в общих случаях, без дополнительных условий, табл. 1). Выявлено 20 основных международных непатентованных наименований (МНН) и группировочных наименований (ГН).

В моделируемых ситуациях были охвачены различные случаи возможных запросов посетителей аптек.

Таблица 1

Частота (%) упоминания респондентами того или иного препарата от головной боли как часто рекомендуемого (n=153)

Table 1

Frequency (%) of respondents mentioning the headache drug as often recommended (n=153)

МНН или группировочное наименование	Код АТХ	Итого МНН по коду	Частота рекомендации и приводимые специалистами примеры торговых наименований
Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенилэфрин	N02BE71 Парацетамол в комбинации с психолептиками	Группа N02 от всех МНН 55,0	41,2 «Пенталгин»
Ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол	N02BA71 Ацетилсалициловая кислота в комбинации с психолептиками		8,5 «Цитрамон-П», «Экседрин», «Цитрамон Ультра», «Аквацитрамон», «Аскофен»
Метамизол + фенobarбитал + кофеин	N02BB72 Метамизол натрия в комбинации с психолептиками		5,2 «Триалгин»
Кофеин + парацетамол	N02BE71 Парацетамол в комбинации с психолептиками		4,6 «Солпадеин Фаст», «Мигрениум», «Мигренол»
Кофеин + Метамизол натрия + Тиамин	N02BB72 Метамизол натрия в комбинации с психолептиками		7,2 «Седальгин Плюс»
Суматриптан (рецептурный)	N02CC01 Суматриптан		2,0 Торговые наименования не отмечались
Дицикловерин + парацетамол (рецептурный)	N02BE51 Парацетамол в комбинации с другими препаратами, кроме психолептиков		0,7 «Триган-Д»
Метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат	N02BB72 Метамизол натрия в комбинации с психолептиками		6,5 «Темпалгин»
Метамизол натрия (ТН «Баралгин» — рецептурный)	N02BB02 Метамизол натрия		4,6 «Баралгин», «Анальгин»
Парацетамол	N02BE01 Парацетамол		5,9 «Панадол», «Эффералган»
Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид	N02BB52 Метамизол натрия в комбинации с другими препаратами, кроме психолептиков		35,3 «Спазмалгон», «Спазмалин», «Спазматон», «Максиган», «Брал», «Ревалгин»
Ибупрофен (рецептурный в дозировке 800 мг, ТН — «Бруфен СР»)	M01AE01 Ибупрофен		Группа M01A от всех МНН 45,0
Кеторолак (рецептурный)	M01AB15 Кеторолак	1,9 «Кеторол», «Кетанов»	
Напроксен (ТН «Налгезин Форте» в высокой дозировке рецептурный)	M01AE02 Напроксен	12,4 «Налгезин», «Мотрин», «Алгезир Ультра»	
Ибупрофен + парацетамол	M01AE51 Ибупрофен в комбинации с другими препаратами	22,9 «Некст», «Ибуклин», «Брустан»	
Декскетопрофен	M01AE17 Декскетопрофен	11,8 «Дексонал», «Дексалгин»	
Нимесулид (рецептурный)	M01AX17 Нимесулид	9,2 «Апонил», «Найз», «Найсулид», «Нимесил»	
Кетопрофен (рецептурный)	M01AE03 Кетопрофен	0,7 «ОКИ»	
Теноксикам (рецептурный)	M01AC02 Теноксикам	0,7 «Артоксан»	
Лорноксикам (рецептурный)	M01AC05 Лорноксикам	0,7 «Ксефокам»	

В ситуации № 1 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать посетителю средних лет, без сопутствующих заболеваний при головной боли, которая сопровождается тошнотой и рвотой (табл. 2). Более поло-

вины респондентов (52,3 %) рекомендовали бы исключительно обращение к врачу или вызов скорой помощи, остальные (47,7 %) наравне с рекомендацией обратиться к врачу могли бы предложить препараты (преимущественно в парентеральной форме).

Таблица 2

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с посетителем аптеки с головной болью, сопровождающейся тошнотой и рвотой (n=73)

Table 2

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with a pharmacy visitor with a headache accompanied by nausea and vomiting (n=73)

1. Особенности консультации		
Особенность консультации		Частота упоминания конкретной особенности респондентами
Рекомендация обращения к врачу помимо рекомендаций препаратов		24,7
Упоминание лекарственной формы «суппозитории»		39,7
Упоминание лекарственной формы «инъекции»		35,7
Упоминание необходимости измерения АД		< 10,0
Упоминание других лекарственных форм		< 10,0
2. Рекомендации препаратов		
Название группы препаратов и частота её упоминания респондентами	МНН препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
Анальгетики, в т. ч. в комбинациях друг с другом / с НПВП 31,6	Парацетамол	12,3
	Метамизол натрия	6,9
	Напроксен + кофеин + салициламид	5,5
	Иные комбинации	6,9
Спазмолитики, в т. ч. в комбинациях с анальгетиками 30,1	Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид	17,8
	Иные комбинации	12,3
Триптаны 17,8	Суматриптан или без указания препарата	—
НПВП 17,8	Ибупрофен	8,20
	Иные НПВП (индометацин, диклофенак и др.)	< 10
Прокинетики / противорвотные 19,2	Метоклопрамид	13,7
	Домперидон	5,5
Ноотропы и корректоры микроциркуляции	Пирацетам, глицин, пикамилон, бетагистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат	< 6,8

В ситуации № 2 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать для ребёнка до 3 лет с головной болью (табл. 3). Большинство специалистов (85,6 %) могло бы порекомендовать какие-либо препараты, остальные

(14,4 %) — нет. Около трети всех специалистов (30,7 %) акцентировали внимание на необходимости обращения к врачу. Среди рекомендуемых препаратов преобладают ибупрофен и парацетамол в форме суспензии.

Таблица 3

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для ребёнка в возрасте до 3 лет (n=131)

Table 3

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a child under the age of 3 years (n=131)

1. Особенности консультации		
Особенность консультации		Частота упоминания конкретной особенности респондентами
Рекомендация обращения к врачу помимо рекомендаций препаратов		
19,1		
2. Рекомендации препаратов		
Название группы препаратов и частота её упоминания респондентами	МНН препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
НПВП (упомянута всеми респондентами)	Ибупрофен	90,8
	Он же, в виде суспензии (порошка д/приготовления суспензии для приёма внутрь)	49,6
	Он же, в суппозиториях	9,2
	Парацетамол	45,8
	Он же, в суппозиториях	5,3
	Он же, в виде суспензии (порошка д/приготовления суспензии для приёма внутрь)	8,4
	Нимесулид	< 3,0
Другие группы < 2,0	Без МНН (гомеопатия, местные интерфероны)	—

В ситуации № 3 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать посетителю средних лет без сопутствующих заболеваний от головной боли, возникшей на фоне ОРВИ (табл. 4). В данном случае практически все респонденты (95,4 %) могли порекомендовать препараты, причём чаще всего — это комплексные

препараты с парацетамолом в форме порошков для приготовления раствора для внутреннего применения. Наиболее частотной рекомендацией является комбинация парацетамол + сосудосуживающее + противоаллергическое. Также встречались рекомендации монопрепаратов НПВП и других анальгетиков в комбинациях.

Таблица 4

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для посетителя аптеки с головной болью на фоне ОРВИ (n=146)

Table 4

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a pharmacy visitor with a headache on the background of a cold or flu (n=146)

1. Особенности консультации		
Особенность консультации		Частота упоминания конкретной особенности респондентами
Упоминание лекарственной формы «таблетки» / «капсулы д/приёма внутрь»		47,0
Упоминание лекарственной формы «порошки» / «таблетки д/приготовления раствора д/приёма внутрь»		60,0
2. Рекомендации препаратов		
Название группы препаратов и частота её упоминания респондентами	МНН / группировочное наименование препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
Комплексные противопростудные препараты с парацетамолом (в различных комбинациях) 69,2	Парацетамол + фенилэфрин + фенирамин + аскорбиновая кислота / без аскорбиновой кислоты	28,8
	Без уточнения состава	24,0
	Кофеин + парацетамол + фенилэфрин + фенирамин/ хлорфенамин (фенирамин — порошковые формы, хлорфенамин — таблетированные формы)	18,5
	Аскорбиновая кислота + кальция глюконат + лоратадин + парацетамол + римантадин + рутозид	10,3
	Парацетамол + фенилэфрин + аскорбиновая кислота	8,2
	Парацетамол + фенилэфрин + хлорфенамин + аскорбиновая кислота (или без аскорбиновой кислоты)	6,8
	Парацетамол + хлорфенамин + аскорбиновая кислота	5,5
	Парацетамол + фенирамин + аскорбиновая кислота	4,8
	Кофеин + парацетамол	1,4
НПВП (монопрепараты) 40,4	Ибупрофен	25,3
Анальгетики (в т. ч. в комбинациях с НПВП / спазмолитиками) 48,6	Нимесулид	6,2
	Нимесулид	6,2
	Ацетилсалициловая кислота	4,8
	Кетопрофен	1,4
	Декскетопрофен	0,7
	Без уточнения конкретного препарата	4,8
	Парацетамол (монопрепарат)	21,9
	Ибупрофен + парацетамол	21,9
	Парацетамол + кофеин + ацетилсалициловая кислота	4,8
	Парацетамол + кофеин + ацетилсалициловая кислота Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин	4,8 2,1
	Метамизол натрия	1,4
	Кофеин + метамизол натрия + фенobarбитал	0,7
Кофеин + метамизол натрия + фенobarбитал	0,7	

В ситуации № 4 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать посетителю средних лет от головной боли, который уточнил, что у него есть заболевания ЖКТ

(язвенные поражения) (табл. 5). Четверть респондентов (26,1 %) рекомендовала бы пациенту проконсультироваться с врачом; остальные (73,9 %) могли бы порекомендовать препараты.

Таблица 5

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для посетителя аптеки с головной болью на фоне язвенных поражений ЖКТ (n=113)

Table 5

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medications, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a pharmacy visitor with a headache on the background of ulcerative lesions of the gastrointestinal tract (n=113)

1. Особенности консультации		
Особенность консультации		Частота упоминания конкретной особенности респондентами
Упоминание лекарственной формы «суппозитории»		20,4
Упоминание лекарственной формы «капсулы»		19,5
Упоминание необходимости консультации врача		6,2
Упоминание схемы терапии «под прикрытием» (НПВП + ИПП)		14,2
2. Рекомендации препаратов		
Название группы препаратов и частота ее упоминания респондентами	МНН / группировочное наименование препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
НПВП неселективные 43,4	Ибупрофен	17,7
	Напроксен	2,7
	Кетопрофен, декскетопрофен	< 2,0
	Лорноксикам	< 1,0
	Без уточнения препаратов	6,2
	Неселективный НПВП + омепразол Неселективный НПВП + пантопразол	14,2
Анальгетики, в т. ч. в комбинациях с НПВП 29,2	Парацетамол	19,5
	Другие	5,3
	Ибупрофен + парацетамол	1,8
	Без уточнения препаратов	2,7
Спазмолитики, в т. ч. в комбинациях с анальгетиками или НПВП 37,2	Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид	11,5
	Без уточнения конкретных препаратов	15,1
	Дротаверин	3,5
	Ибупрофен + питофенон + фенпивериния бромид	3,5
	Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин	3,5
Селективные / гастропротективные НПВП 8,8	Коксибы (целекоксиб, эторикоксиб)	4,5
	Без уточнения конкретных препаратов	2,7
	Другие (амтолметин гуацил, мелоксикам)	< 2,0
Препараты других групп < 3,5	Гомеопатия, ноотропные препараты, пластыри-компрессы	—

В ситуации № 5 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать посетителю в возрасте около 80 лет, без сопутствующих заболеваний (табл. 6). Большая часть

респондентов (71,9 %) могла бы порекомендовать препараты, причём наиболее часто — НПВП. Большинство отказалось от каких-либо рекомендаций (28,1 %).

Таблица 6

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для посетителя аптеки в возрасте 80 лет без сопутствующих заболеваний (n=110)

Table 6

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a pharmacy visitor aged 80 years without concomitant diseases (n=110)

1. Особенности консультации		
Особенность консультации		Частота упоминания конкретной особенности респондентами
Упоминание лекарственной формы таблетки		10,9
Упоминание лекарственной формы капсулы		9,1
Упоминание необходимости посещения врача		3,6
2. Рекомендации препаратов		
Название группы препаратов и частота её упоминания респондентами	МНН / группировочное наименование препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
НПВП 51,8	Ибупрофен	39,1
	Нимесулид	10,9
	Напроксен	4,5
	Кеторолак	0,9
	Кетопрофен, декскетопрофен	2,7
Анальгетики, в т. ч. в комбинации с НПВП 26,4	Парацетамол	14,5
	Ибупрофен + парацетамол	3,6
	Другие комбинации	3,6
	Метамизол натрия	1,8
	Без уточнения	2,7
Спазмолитики, в т. ч. в комбинации с НПВП или анальгетиками 34,5	Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин	23,6
	Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид	13,6
	Ибупрофен + питофенон + фенпивериния бромид	2,7
Ноотропы и корректоры микроциркуляции 9,1	Пирацетам	2,7
	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	2,7
	Другое	1,8
	Без уточнения	2,8

В ситуации № 6 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать от головной боли для беременной женщины без уточнения триместра (табл. 7). Треть респондентов (35,9 %) не будут рекомендовать препараты и посоветуют обращение к врачу, большая часть

фармацевтических работников (64,1 %) могла бы порекомендовать препараты, также иногда акцентируя внимание на необходимости визита к специалисту. Среди преимущественных рекомендаций — ибупрофен или парацетамол.

Таблица 7

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для беременной женщины (n=98)

Table 7

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a pregnant woman (n=98)

Особенности консультации и рекомендации препаратов	
Особенность консультации или рекомендация	Частота упоминания респондентами
Рекомендация парацетамола, <i>в т. ч. парацетамола в лекарственной форме «суспензии» или суппозиториев</i>	50 7,1
Рекомендация ибупрофена <i>«в т. ч. ибупрофена в лекарственной форме суспензии или суппозиториев»</i>	34,7 14,3
Рекомендация пластырей, компрессов (охлаждающих и пр.)	8,1
Иные рекомендации (глицин, травяные сборы, чай, гомеопатия)	< 6,0
Упоминание ЛФ «таблетки»	10,9
Рекомендация дротаверина	10,2
Упоминание необходимости уточнения триместра	8,2
Упоминание необходимости посещения врача	12,2

В ситуации № 7 респондентам необходимо было указать, какие препараты они могли бы порекомендовать посетителю от головной боли после травмы головы/шеи (табл. 8). Около половины респонден-

тов (47,1 %) не рекомендуют препараты и советуют исключительно посещение врача, другая половина (52,9 %) называла препараты, чаще всего — НПВП, реже — ноотропы, анальгетики и спазмолитики.

Таблица 8

Частота (%) упоминания респондентами фармакологических групп, лекарственных препаратов, лекарственных форм и иных аспектов в ситуации с рекомендацией препарата для посетителя аптечной организации с травмой головы и/или шеи (n=81)

Table 8

Frequency (%) of respondents mentioning pharmacological groups, medicines, dosage forms and other aspects in the situation with the recommendation of a drug for a pharmacy visitor with a head and/or neck injury (n=81)

Название группы препаратов и частота её упоминания респондентами	МНН / группировочное наименование препарата	Частота упоминания конкретного препарата респондентами
НПВП 48,1	Нимесулид	13,6
	Ибупрофен	11,1
	Декскетопрофен	7,4
	Кетопрофен	4,9
	Коксибы (целекоксиб, эторикоксиб)	3,7
	Кеторолак, напроксен	2,5
Ноотропы 21,0	Омберацетам	3,7
	Пантокальцин, пирацетам, глицин	3,7
	Без уточнения	13,6
Спазмолитики, в т. ч. в комбинациях с анальгетиками и НПВП 18,5	Метамизол натрия (или ибупрофен) + питофенон + фенпивериния бромид	9,9
	Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин	6,2
Анальгетики, в т. ч. в комбинациях с НПВП 18,5	Ибупрофен + парацетамол	4,9
	Метамизол натрия	4,9
	Другое	2,5
Корректоры нарушений мозгового кровообращения 8,6	Пирацетам + циннаризин	2,5
	Винпоцетин	2,5
	Гинкго экстракт	2,5
	Бетагистин, циннаризин, пантокальцин (единичные ответы)	3,7
Антиоксиданты и антигипоксанты 12,3	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	8,6
	Мельдоний	1,2
	Депротеинизированный гемодериват крови телят	2,5
Миорелаксанты 3,7	Без уточнения	—
Витамины гр. В 3,7	Без уточнения	—

Обсуждение / Discussion

Как самые часто рекомендуемые препараты специалисты назвали ибупрофен и комбинацию дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенилэфрин (зарегистрированы в России под торговыми наименованиями «Пенталгин», «Спазмалгон-ЭФФЕКТ»); в равной степени рекомендуются как НПВП, так и комбинированные анальгетики. Как правило, в общих случаях подразумевается обычная головная боль напряжения. Однако такие частые рекомендации комбинированных анальгетиков не являются оправданными, так как среди всех видов абוזусной головной боли наибольшее клиническое значение в России, а также у пациентов с головной болью напряжения имеет «головная боль при избыточном применении анальгетиков или комбинированных анальгетиков» [5]. Не исключены рекомендации рецептурных препаратов, среди которых чаще отмечался нимесулид.

Рекомендация ибупрофена является адекватной. В европейских рекомендациях по лечению головной боли напряжения для купирования приступов рекомендуются ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол [6], в российских рекомендациях добавлены кетопрофен, напроксен и диклофенак [7, 8].

Зачастую в аптеку обращаются посетители, которые просят порекомендовать препарат от головной боли для беременной. Половина специалистов из тех, кто мог что-то порекомендовать, отметила парацетамол, треть — ибупрофен, при этом отсутствовали рекомендации рецептурных препаратов или средств, абсолютно противопоказанных при беременности. Парацетамол действительно является самым безопасным препаратом для симптоматического лечения головной боли [9] и имеет категорию потенциального риска В по FDA во всех триместрах [10]. Однако имеются данные о возможной связи между пренатальным воздействием парацетамола и повышенным риском развития астмы и синдрома дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ) у ребёнка [9]. Из НПВП предпочтителен ибупрофен, но не в третьем семестре; относительно безопасны напроксен и диклофенак, однако некоторые исследования указывают на связь между приёмом НПВП в первом триместре и врождёнными пороками развития [9].

В любом случае фармацевтический работник не должен рекомендовать какие-либо препараты для беременной женщины: ни при ГБН, ни тем более при мигрени. Посетитель (или женщина, для которой он приобретает препарат) должен быть осведомлён о том, что препараты в таких случаях назначаются исключительно врачом, и в первую очередь должен быть направлен к специалисту. Однако головная боль может возникнуть спонтанно, и посетитель будет приводить аргументы о длительности и/или невозможности процедуры записи к врачу. Возможно,

именно поэтому большинству респондентов и приходится рекомендовать препараты.

В случае отсутствия каких-либо рекомендаций или советов со стороны фармацевта, кроме как совета посетить врача, у посетителя может сложиться впечатление о некомпетентности сотрудника аптеки. Ситуация может обернуться тем, что посетитель приобретёт препарат (как в данной, так и в другой аптеке), который, возможно, был найден им в интернете и описан как подходящий, но по факту — небезопасный при беременности. Поэтому диалог посетителя и специалиста не должен ограничиваться прямолинейным направлением к врачу — также должно акцентироваться внимание на всех предостережениях, рисках для матери и плода, связанных с приёмом препаратов. В случае с ГБН допустимо рассказать, какие препараты могут назначаться в таких случаях. Но приобретение и использование препарата в случае самолечения и отказа от консультации с врачом должно быть решением посетителя, а не назначением фармацевта.

Головная боль, которая сопровождается тошнотой и рвотой, может быть признаком мигрени, отравления, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и других патологических состояний. Половина специалистов в данном случае порекомендовала бы посетителю обратиться к врачу, что является адекватным решением. Безусловно, на основании недостаточного количества информации нельзя сделать вывод о мигрени и рекомендовать триптаны. Справедливо уточнение половины респондентов о том, что энтеральные лекарственные формы в этом случае менее предпочтительны. Только дополнительные вопросы, заданные посетителю, могут прояснить ситуацию. Рекомендации сотрудниками аптек ноотропов и корректоров микроциркуляции до выяснения причин неоправданны, так же как и рекомендации рецептурных препаратов (противорвотных или инъекционных).

Головная боль может быть одним из сопутствующих симптомов респираторных вирусных инфекций, и в качестве симптоматической терапии многие рекомендации допускают использование жаропонижающих препаратов (НПВП и анальгетики при температуре выше 38,5 — в частности, парацетамол), при катаральных явлениях — сосудосуживающие назальные капли и спреи, противокашлевые и отхаркивающие средства [12, 14]. Также среди анальгетиков отмечаются диклофенак, ибупрофен [11, 13]. Подавляющее большинство респондентов могло бы порекомендовать посетителю аптеки средство от головной боли на фоне ОРВИ, причём наиболее часто — именно комплексные препараты с парацетамолом в различных сочетаниях с сосудосуживающими, противоаллергическими и другими; треть указывает на лекарственную форму — порошок или горячее питьё. Стоит отметить необходимость уточнения фармацевтическим работником дли-

тельности и кратности приёма данных препаратов, а также необходимости обращения к врачу в случае, если симптомы усугубятся или не исчезнут в течение нескольких дней. Неоправданны рекомендации специалистами рецептурных препаратов (нимесулид, кетопрофен, комбинации с фенобарбиталом). Таким образом, рекомендации фармспециалистов в целом основаны на комплексном подходе к лечению не только головной боли, но и других симптомов ОРВИ, однако практически не упоминается необходимость обращения к врачу.

В детском возрасте применение некоторых из препаратов для купирования приступа головной боли ограничено в связи с возможными побочными эффектами или недостаточностью клинических данных об эффективности и безопасности их применения детьми. Как правило, запросы с просьбой рекомендации препарата от головной боли ребёнку в аптеку носят общий характер (не уточняется, ГБН, мигрень). К основным лекарственным препаратам относят парацетамол, ибупрофен — препараты безрецептурного отпуска [16, 17]. Лекарственные препараты при эпизодической ГБН используются однократно или коротким курсом; недопустимо злоупотребление анальгетиками. Не всегда у ребёнка с ГБН сразу удаётся выявить хроническую стрессовую ситуацию. Но если она обнаружена (развод родителей, физическое насилие, конфликтная ситуация в школе), то лечение головной боли должно начинаться с устранения или минимизации воздействия стрессовой ситуации [15]. Две трети специалистов смогут порекомендовать препарат для ребёнка в возрасте до 3 лет для лечения головной боли; чаще всего это ибупрофен в виде порошка для приготовления суспензии для приёма внутрь или парацетамол в той же лекарственной форме. Рекомендация рецептурного нимесулида респондентами недопустима, а рекомендации гомеопатических препаратов или интерферонов для местного применения при головной боли бесполезны ввиду отсутствия обезболивающего эффекта у данных препаратов как такового. Учитывая особый возраст пациентов, фармацевтическим работникам всегда необходимо отмечать необходимость вызова или посещения врача.

В случае обращения в аптеку посетителя, имеющего в анамнезе язвенные поражения, большинство смогли бы рекомендовать препарат, акцентируя рекомендацию на капсульных формах, терапии «под прикрытием» ИПП или НПВП с наименьшим нежелательным действием на слизистую. Среди неселективных НПВП ибупрофен имеет минимальный риск ulcerогенного действия, однако принимается с осторожностью у пациентов с ЯБЖ. Кроме того, известно, что действие на слизистую желудка обусловлено преимущественно системным действием препаратов из группы НПВП, поэтому лекар-

ственные формы в виде капсул или суппозиториев не оказываются столь безопасными по сравнению с обычными пероральными, хотя многие респонденты отметили лекарственные формы в виде суппозиториев или капсул. По данным литературы, терапию традиционными НПВП действительно можно проводить «под прикрытием» ИПП. Приём ИПП, уменьшая агрессивность интрагастральной среды, снижает риск возникновения эрозивно-язвенного повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки любой этиологии. Однако изолированное применение избирательного НПВП по сравнению с комбинацией традиционного НПВП и ИПП может быть целесообразней не только ввиду принципиально меньшего относительного риска развития НПВП-индуцированной гастропатии, но и экономической целесообразности [18, 19]. Более безопасным в этом случае для купирования приступа головной боли будет использование парацетамола или спазмолитиков.

Основным вопросом применения НПВП стала возможность усовершенствования этих препаратов с сохранением их плюсов и минимизацией риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Одним из направлений для повышения профиля безопасности является разработка NO-донорных НПВП (NO-НПВП), известных в англоязычной литературе как ингибирующие ЦОГ доноры NO. Они являются производными обычных НПВП, которые были изменены путём добавления к ним молекулы NO, например, амтолметин гуацил [20].

Таким образом, рекомендация фармацевтами и провизорами неселективных НПВП или комбинации НПВП+ИПП без консультации с врачом в данном случае нежелательна, а селективные НПВП (коксибы, оксикамы) являются препаратами рецептурного отпуска.

Терапия головных болей у лиц пожилого возраста имеет некоторые особенности, в основном связанные с изменённой фармакокинетикой препаратов, а также с наличием сопутствующих заболеваний. Помимо патогенетического лечения у категории больных с метаболическими нарушениями полезно использовать сосудисто-метаболические препараты (пираретам, вазобрал, циннаризин, винпоцетин, мексидол и др.). Редкие эпизодические приступы нуждаются только в купировании приступа, для частых эпизодических и хронических ГБН используют программы профилактического лечения. Приступы эпизодических ГБН купируют ненаркотическими анальгетиками (парацетамол, ибупрофен, комбинированные препараты), которые должны использоваться однократно или короткими курсами. Альтернативным способом лечения эпизодических ГБН являются нелекарственные методы (психотерапия, биологическая обратная связь, массаж, постизометрическая релаксация). Препаратами первого выбора для лечения хронических ГБН

являются антидепрессанты [21]. Зная, что у предполагаемого посетителя нет сопутствующих заболеваний, респонденты в большинстве случаев могли бы порекомендовать препараты, и чаще всего отмечался ибупрофен, также были упомянуты ноотропы. Безусловно, при наличии у пациента сопутствующих заболеваний, следует акцентировать внимание на обязательную консультацию с врачом, а что касается рекомендации в аптеке — на использование самого безопасного безрецептурного препарата. Назначение ноотропов и корректоров микроциркуляции должно осуществляться врачом, а комбинированные анальгетики, как и в любых других случаях, должны рекомендоваться реже. Нерациональные рекомендации фармацевтическими работниками рецептурных НПВП.

Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи, относятся ко вторичным головным болям. Половина специалистов смогли назвать какие-либо препараты, в рекомендациях преобладали НПВП и ноотропы. Стратегия лечения в целом определяется схожестью симптомов этого типа цефалгии с определёнными формами первичных головных болей [22, 23]. Для купирования приступов цефалгий, напоминающих головную боль напряжения, используются НПВП, пациентам с мигреноподобными атаками при отсутствии противопоказаний назначают, в основном, триптаны [22]. Из НПВП рекомендации упоминают индометацин, диклофенак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, ацетилсалициловую кислоту [23]. Для профилактики могут назначаться антидепрессанты (амитриптилин) [23]. Отдельно или в комбинации с пропранололом амитриптилин применяется для профилактики посттравматической мигрени, наряду с вальпроатом натрия и верапамилом [22]. Ноотропы назначаются, как правило, курсами в среднетерапевтических дозах длительное время. При посттравматической головной боли напряжения оказываются полезными миорелаксанты (мидокалм, баклофен, сирдалуд). Обосновано назначение транквилизаторов различных фармакологических групп (медазепам, феназепам, лоразепам, тианептин, гидроксизин) [23]. С целью борьбы с внутричерепной гипертензией и её главным проявлением — гипертензионной ГБ при хроническом посттравматическом синдроме у пациентов, перенесших умеренную и тяжёлую ЧМТ, с целью дегидратации используют ацетазоламид [24], хотя традиционно используемые для лечения дегидратирующие средства не соответствуют современным представлениям о патогенезе посттравматической головной боли, поэтому их назначение при отсутствии прямых признаков повышения внутричерепного давления необоснованно и неэффективно. Многим больным с хронической ПТГБ приносят определённое улучшение иглорефлексотерапия, массаж, лечебная физкультура, пси-

хотерапевтические методики [23]. Таким образом, фармацевтический работник в данном случае может порекомендовать лишь препарат безрецептурного отпуска для симптоматической терапии ГБ, отметив, что иные препараты должны быть назначены лечащим врачом. Соответственно, недопустимы рекомендации респондентами рецептурных НПВП, ноотропов, корректоров нарушения мозгового кровообращения и некоторых других рецептурных препаратов.

Запросы посетителей аптек, рассматриваемые в рамках данного исследования в моделируемых ситуациях, неопределённые. Запрос является неопределённым в том случае, если посетитель просит порекомендовать какой-либо препарат от головной боли, уточняя или не уточняя детали (для кого, как болит голова и т. д.). Целевой же запрос подразумевает полное или частичное знание посетителя того, что ему нужно: он просит определённый препарат, возможно с уточнением дозировки, лекарственной формы, производителя и прочих деталей. Алгоритмы оказания фармацевтической помощи и схемы взаимодействия с посетителем в случае разных запросов будут отличаться. В случае неопределённого запроса направление диалога с посетителем будет меняться в зависимости от получаемой фармацевтическим работником информации.

Аспекты оказания фармацевтической помощи отражены в профессиональном стандарте «Провизор» (приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» через трудовые функции»). К обобщённым трудовым функциям в соответствии со стандартом относится «Квалифицированная фармацевтическая помощь населению, пациентам медицинских организаций, работы, услуги по доведению лекарственных препаратов, медицинских изделий, других товаров, разрешённых к отпуску в аптечных организациях, до конечного потребителя». Понятие фармацевтической помощи раскрывается в виде отдельных трудовых функций, и эти функции выходят за рамки определения «фармацевтического консультирования» в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». Фармацевтическая помощь представляется больше, чем консультированием по способам приёма, режимам дозирования, условиям хранения и иной информацией о товарах аптечного ассортимента. Однако само определение понятия или алгоритмы оказания фармацевтической помощи в нормативной документации отсутствуют.

Если посетителем не было предоставлено никакой информации, в ходе диалога рационально задать следующие вопросы:

- Для кого приобретается препарат (возраст, пол, беременность). В первую очередь необходимо выяснить, для кого приобретается препарат, остальные вопросы могут быть заданы в любой последовательности или не быть заданы, если информация выявится ранее. Данный вопрос в широком смысле задаст план консультирования: у кого головная боль — взрослый, ребёнок, пожилой человек и т. д.
- Клинические особенности головной боли (локализация, характер, продолжительность, частота приступов). Опыт зарубежных исследований говорит о том, что знания клинических характеристик мигрени или головной боли напряжения могут позволить фармацевтическому работнику дифференцировать их от других видов цефалгий, а вопросы касаясь продолжительности боли и приёма каких-либо анальгетиков могут помочь выявить пациентов с лекарственно индуцированной головной болью [4]. Помимо этого, одним из навыков, которым должен обладать фармацевтический работник в соответствии с профессиональным стандартом, является *распознавание состояний и жалоб, требующих консультации врача*.
- Возможные провоцирующие факторы (стресс, травма, приём других препаратов и прочее.) Выявление факторов может помочь фармацевтическому работнику предположить возможную причину головной боли, а также возможный тип цефалгии.
- Препараты, которые принимались до этого, продолжительность их приёма. Данный вопрос связан с двумя аспектами: первый — исключение возможной лекарственно индуцированной головной боли или же её выявление; второй — выбор рационального препарата фармацевтическим работником на основании опыта использования препаратов пациентом с цефалгией.
- Посещал ли человек с головной болью врача. Данный вопрос может помочь выявить уже известный (если есть) диагноз и ранее назначенные препараты.

Таким образом, для оказания квалифицированной фармацевтической помощи, общая схема взаимодействия с посетителем при неопределённом запросе должна предоставить фармацевтическому работнику возможность первично предположить (если они есть) некоторые типы цефалгий либо же определить состояние, требующее исключительно посещения врача (безусловно, опираясь на собственные навыки, знания и опыт; а также на ответы посетителя на необходимые вопросы).

Трудовые функции предполагают также консультации посетителей по группам лекарственных препаратов и синонимам в рамках одного международного непатентованного наименования и ценам на них, оказание информационно-консультационной помощи при выборе безрецептурных лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. И если в конце всё-таки рекомендуется препарат, то должно осуществляться консультирование по препарату по правилам Надлежащей аптечной практики. Рациональная рекомендация препарата, а также полное информирование о нём, также будет влиять на качество фармацевтической помощи.

Выводы / Conclusion

Большая часть специалистов может рекомендовать препарат в случае типичных запросов в аптеку, но не всегда данные рекомендации являются рациональными. Визит посетителя в аптеку не всегда должен заканчиваться приобретением препарата: во всех случаях посетитель должен быть предупреждён о необходимости посещения врача при наличии тревожных симптомов или при длительной головной боли. При этом он также должен быть осведомлён об опасности самолечения и неконтролируемого приёма препаратов. Если что-то и рекомендуется, то это должен быть наиболее эффективный и безопасный безрецептурный препарат.

Высокая частота рекомендаций фармацевтами и провизорами комбинированных анальгетиков, а также связь частого приёма данной группы препаратов с риском возникновения вторичной абюзусной (лекарственно индуцированной) головной боли свидетельствуют о необходимости чаще акцентировать внимание посетителя на длительности применения подобных препаратов, а также о необходимости посещения врача в случае, если комбинированные анальгетики уже не помогают. Возможно, стоит задуматься о корректировке условий отпуска данных препаратов.

Качество рекомендаций зависит от знаний фармацевтических работников в области терапии цефалгий. Фармацевты и провизоры не обязаны уметь диагностировать какие-либо виды цефалгий. Однако знание этих видов болей, клинических рекомендаций по терапии и диагностике может позволить фармацевтическому работнику, помимо рациональной рекомендации, предположить у посетителя возможную мигрень, головную боль напряжения, лекарственно индуцированную головную боль или состояния, требующие немедленного обращения к врачу. Это, в результате, будет способствовать повышению качества оказываемой фармацевтической помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Гришин А. И. — написание текста, редактирование; Решетько О. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Grishin AI — writing the text, editing; Reshetko OV — writing the text, editing, final approval of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN-код: 7569-7915

д. м. н, профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Гришин Антон Игоревич

e-mail: antonkesh@yandex.ru

провизор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Reshetko Olga V.

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN code: 7569-7915

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia

Grishin Anton I.

e-mail: antonkesh@yandex.ru

Pharmacist, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia

Список литературы / References

1. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. — В. В. Осипова. — Москва, 2017. — 27 с. [Pervichnye glavnyye boli: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. VV Osipova. Moscow. 2017. (In Russ).]. Доступно по: https://painrussia.ru/news/Перв%20ГБ_ДЗМ_2017.pdf. Ссылка активна на 14.03.2021.
2. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения «Головные боли», 2016. [Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya. Informacionnyj byulleten' Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya «Golovnye boli», 2016. (In Russ).]. Доступ по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Ссылка активна на 14.03.2021.
3. Новиков В. Е., Елизарьев Е. А. Нравственные аспекты фармацевтической помощи. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014;13(1):82–84. [Novikov VE, Elizariev EA. Moral aspects of pharmaceutical service. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2014;13(1):82–84. (In Russ).].
4. Giaccone M, Baratta F, Allais G et al. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. *Neurol Sci*. 2014;35 Suppl 1:1–4. doi: 10.1007/s10072-014-1732-6
5. Ахмадеева Л. Р., Азимова Ю. Э., Каракулова Ю. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *РМЖ*. 2016;(7):411–9. [Ahmadeeva LR, Azimova YuE, Karakulova YuV et al. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu glavnoj boli napryazheniya. *RMZh*. 2016;(7):411–9. (In Russ).].
6. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R et al. European principles of management of common headache disorders in primary care / Translated by Azimova YuE, Osipova VV. Moscow. 2010. Доступно по: <https://painrussia.ru/upload/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.
7. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения». 2021. [Clinical guidelines «Golovnaya bol' napryazheniya» (In Russ).]. Доступно по: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/КР%20ГБН%202021.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.
8. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых». 2016. [Clinical guidelines «Golovnaya bol' napryazheniya (GBN) u vzroslykh». 2016. (In Russ).]. Доступно по: http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv8.pdf. Ссылка активна на 14.03.2021.
9. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):106. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0
10. Екушева Е. В., Дамулин И. В. Современные подходы к терапии мигрени во время беременности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015;115(11):124–32. [Ekusheva EV, Damulin IV. Current approaches to treatment of migraine during pregnancy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. 2015;115(11):124–32. (In Russ).]. doi: 10.17116/jnevro2015115111124-132.
11. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». 2014. [Clinical guidelines «Ostrye respiratornye virusnye infekcii u vzroslykh». 2014. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/infektsionnye-bolezni/pdf/018-ostrie-respiratornie-virusnie-infekzii-u-vzroslih.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.
12. Проект: Ведение пациента с гриппом и ОРВИ. — Москва, 2019. [Proekt: Vedenie pacienta s gripptom i ORVI. Moscow. 2019. (In Russ).]. Доступно по: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Консенсус_Грипп_21_06_финал.pdf. Ссылка активна на 14.03.2021.
13. Методические рекомендации: грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицин-

ской помощи больным. — Москва, 2017. [Guidelines: Gripp i ostrye respiratornye virusnye infekcii: sovremennaya racional'naya etiotropnaya i patogeneticheskaya terapiya. Algoritmy okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym. Moscow. 2017. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.pharmaclon.ru/upload/iblock/d67/d676cd2f61ceb1454dc73d49c06c4fd0.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.

14. Клинические протоколы МЗ РК: Грипп и ОРВИ. 2019. [Clinical guidelines of the Ministry of health of the republic of Kazakhstan: Gripp i ORVI. 2019. (In Russ).]. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/16085>. Ссылка активна на 14.03.2021.

15. Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е. Головные боли у детей и подростков: клинические особенности и профилактика. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):162–9. [Zavadenko NN, Nesterovskiy YuYe. Headaches in children and adolescents: clinical peculiarities and prophylaxis. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2011;10(2):162–9. (In Russ).].

16. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению головной боли напряжения у детей. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu golovnoj boli napryazheniya u detej. (In Russ).]. Доступно по: <https://gpmu.org/userfiles/file/кафедра%20неврологии,%20нейрохирургии%20и%20мед%20генетики/golova.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.

17. Клинические протоколы МЗ РК: Головные боли (педиатрия) 2018. [Clinical guidelines of the Ministry of health of the republic of Kazakhstan: Golovnye boli (pediatriya) 2018. (In Russ).]. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/головные-боли-педиатрия-2018/16029/>. Ссылка активна на 14.03.2021.

18. Шептулин А. А. Как снизить риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приёме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)? *РМЖ*. 2014;(10):787. [Sheptulin AA. Kak snizit' risk vzniknoveniya erozivno-yazvennyh porazhenij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki pri prieme nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP)? *RMZh*. 2014;(10):787. (In Russ).].

19. Евсеев М. А., Веренко А. М. Возможность проведения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны. *Консилиум медикум*. 2007;9(8):129–34. [Evseev MA, Verenok AM. Vozmozhnost' provedeniya terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami u pacientov s erozivno-yazvennym porazheniem gastroduodena'noj zony. *Consilium medicum*. 2007;9(8):129–34. (In Russ).].

20. Головач И. Ю. Инновационный НПВП с гастропротекторными свойствами в ревматологической практике. *Участковый врач*. 2015;10(41):4–7. [Golovach IYu. Innovacionnyj NPVP s gastroprotektornymi svojstvami v revmatologicheskoy praktike. *Uchastkovyj vrach*. 2015;10(41):4–7. (In Russ).].

21. Воробьева О. В. Головные боли у пожилых: клинические особенности и подходы к терапии. *Лечебное дело*. 2008;(2):14–9. [Vorob'eva OV. Golovnye boli u pozhilyh: klinicheskie osobennosti i podhody k terapii. *Lechebnoe delo*. 2008;(2):14–9. (In Russ).].

22. Искра Д. А., Лобзин С. В., Лобзина А. С. Особенности патогенеза, диагностики и лечения посттравматической головной боли (лекция). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(4):113–7. [Iskra DA, Lobzin SV, Lobzina AS. Features of the pathogenesis, diagnosis and treatment of post-traumatic headache (lecture). *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2016;8(4):113–7. (In Russ).].

23. Посттравматические головные боли: методические рекомендации. [Posttravmaticheskie golovnye boli: metodicheskie rekomendacii. (In Russ).]. Доступно по: <http://www.bookvamed.com.ua/images/Pages/n01104.pdf>. Ссылка активна на 14.03.2021.

24. Филатова Е. Посттравматическая головная боль: диагностика, лечение. *Врач*. 2013;(5):26–30. [Filatova E. Posttraumatic headache: diagnosis, treatment. *Vrach*. 2013;(5):26–30. (In Russ).].

Многофакторный анализ приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

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

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

Аннотация. *Актуальность.* Результаты отечественных исследований показали, что приверженность фармакотерапии амбулаторных больных ишемической болезнью сердца (ИБС) находится на низком уровне (не более 60 %). Поиск значимых предикторов, оказывающих влияние на степень соблюдения пациентами рекомендованной терапии, позволит обоснованно подойти к разработке специальных стратегий по контролю приверженности лечению с целью оптимизации фармакотерапии ИБС в условиях реальной клинической практики первичного звена здравоохранения. *Цель.* Определить факторы, ассоциированные с уровнем приверженности фармакотерапии среди амбулаторных больных стабильной ИБС. *Материал и методы.* Настоящая работа посвящена фрагменту рандомизированного контролируемого исследования влияния программы «Фармацевтическая опека» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС, проведённому в 2019–2020 гг. в одной из поликлиник г. Москвы. Согласно установленным критериям отбора было включено 123 пациента. Регистрировались данные демографии, социального статуса, анамнеза, фармакотерапии ИБС, нагрузки на здравоохранение. Уровень приверженности пациентов фармакотерапии оценивался с помощью валидизированного опросника MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale; 8-вопросная версия шкалы Мориски — Грина). Анализ предикторов приверженности проводился методом линейной регрессии. *Результаты.* Простой регрессионный анализ позволил установить перечень параметров, которые при построении линейных однофакторных моделей показали достоверную (или на уровне статистической тенденции) связь с приверженностью больных ИБС фармакотерапии. Было обнаружено, что уровень приверженности ассоциирован с наличием у пациента опекуна или партнёра ($p=0,002$), высшего образования ($p=0,009$), использованием ДЛО ($p=0,006$). Приверженность лечению не зависела от основных анамнестических характеристик больных ИБС и структуры назначенной фармакотерапии, но при этом была выявлена взаимосвязь высоких значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) с недостаточной приверженностью ($p=0,001$). Удалось продемонстрировать наличие статистически значимой ассоциации более высокого уровня приверженности с количеством посещений пациентом врача общей практики ($p=0,036$) и на уровне тенденции — врача-кардиолога ($p=0,093$). В результате второго этапа регрессионного анализа была предложена многофакторная модель, включившая два независимых положительных предиктора приверженности: наличие у пациента опекуна или партнёра ($p=0,015$) и регулярное посещение врача-кардиолога ($p=0,025$). Также была подтверждена отрицательная взаимосвязь в отношении высокого уровня ХС-ЛПНП ($p=0,002$). *Заключение.* Выявлены независимые предикторы более высокого уровня приверженности фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС: наличие у пациента партнёра или опекуна и регулярное посещение врача-кардиолога. Недостаточно приверженные больные ИБС имели более высокие значения ХС-ЛПНП.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии; стабильная ишемическая болезнь сердца; предикторы приверженности

Для цитирования:

Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Ключев Д. А., Шкребнёва И. И. Многофакторный анализ приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Качественная клиническая практика.* 2021;(4):44-52. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-44-52>

Поступила: 11 ноября 2021 г. **Принята:** 22 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Multivariate analysis of medication adherence among outpatients with stable coronary artery disease

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Kliuev DA, Shkrebniova II

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* The results of local studies indicated that medication adherence of coronary outpatients is low (not more than 60 %). The search for significant predictors of adherence to recommended treatment might allow tailoring specific strategies to control adherence for further optimization of the pharmacotherapy of coronary artery disease (CAD) in routine primary care practice. *Aim.* To determine the factors associated with medication adherence in outpatients with stable CAD. *Methods.* This paper describes the results of the fragment of randomized controlled study of the effects of Pharmacy Care Program on medication adherence of coronary outpatients, that was conducted in 2019–2020 in one of the primary care clinics

of Moscow. 123 subjects with stable CAD were included in line with the pre-specified criteria. Demography, social status, medical history, pharmacotherapy, healthcare burden data were registered. Medication adherence was measured by validated questionnaire MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale). The analysis of predictors of adherence was performed by linear regression. *Results.* Simple regression analysis revealed the list of parameters, that showed statistically significant (or as statistical trend) association with medication adherence of coronary patients in univariate models. The level of medication adherence was associated with patient's having a partner or caregiver ($p=0,002$), higher education ($p=0,009$), additional medicinal maintenance ($p=0,006$). Medication adherence did not depend on medical history and pharmacotherapy characteristics, but the association of high values of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) ($p=0,001$) with suboptimal adherence was demonstrated. Good medication adherence was associated with more frequent visits to general practitioner ($p=0,036$) and (as statistical trend) to cardiologist ($p=0,093$). The multivariate regression analysis revealed two positive independent predictors of medication adherence — patient's having a partner or caregiver ($p=0,015$) and regular visits to cardiologist ($p=0,025$). Also, the negative association was confirmed for high LDL-C ($p=0,002$). *Conclusion.* Patient's having a partner or caregiver and regular visits to cardiologist were revealed as independent predictors of good medication adherence of coronary outpatients. Subjects with suboptimal adherence had higher LDL-C.

Keywords: medication adherence; stable coronary heart disease; predictors of adherence

For citation:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Kliuev DA, Shkrebniova II. Multivariate analysis of medication adherence among outpatients with stable coronary artery disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(4):44-52. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-44-52>

Received: November 11, 2021. **Accepted:** November 22, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Приверженность пациентов фармакотерапии играет важную роль в успешности проведения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но при этом до 50 % лекарственных препаратов (ЛП) не принимается пациентами в соответствии с назначенным режимом дозирования, что увеличивает частоту повторных госпитализаций и преждевременную смертность [1]. Безусловно, плохая приверженность лечению является серьёзной проблемой при ведении больных ССЗ и характеризуется большим, но зачастую противоречивым разнообразием прогностических факторов, значимость которых может меняться в зависимости от конкретной популяции пациентов и уровня (ступени) оказания медицинской помощи [2].

Интересно, что исследователи Гарвардской медицинской школы (Бостон, США), изучая недостаточную приверженность лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС), использовали термины «пандемия неприверженности» и «глобальная угроза», подчёркивая масштабность и значимость данной проблемы, сводящей к минимуму пользу от доказательной фармакотерапии [3]. Разумеется, соблюдение больными врачебных рекомендаций по приёму ЛП необходимо для получения всех преимуществ от фармакологического лечения, но это комплексный, сложно предсказуемый и динамичный процесс, подверженный влиянию множества различных факторов [4].

Так, по данным исследований среди пациентов с ИБС, в качестве значимых предикторов различного уровня приверженности часто выявляются социально-демографические факторы и ряд характеристик,

описывающих взаимоотношения пациентов с медицинскими работниками [5, 6]. При этом перечень предикторов приверженности среди больных ИБС может отличаться в зависимости от рассматриваемых условий — так, возраст пациента с равным успехом может как оказаться значимым прогностическим фактором, так и показать отсутствие такого влияния [6, 7].

Зарубежный научно-исследовательский опыт однозначно демонстрирует, что детальное изучение причин формирования неприверженности фармакотерапии и выявление наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на степень соблюдения пациентами рекомендованного лечения, позволяет обоснованно предлагать ряд актуальных направлений для разработки специальных («таргетных») стратегий по повышению и контролю приверженности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики [8].

В российском первичном звене здравоохранения приверженность к приёму сердечно-сосудистых препаратов, в том числе у пациентов с ИБС, далека от оптимальной, что было показано в ряде отечественных исследований, но при этом столь серьёзная проблема пока незаслуженно не получает должного научного внимания [9, 10]. Таким образом, цель настоящей работы заключалась в определении факторов, ассоциированных с уровнем приверженности фармакотерапии среди амбулаторных больных стабильной ИБС.

Материал и методы исследования / Material and methods of research

На базе поликлинического учреждения г. Москвы с 2019 по 2020 г. было проведено рандомизированное

контролируемое исследование влияния программы «Фармацевтическая опека» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС, основные результаты которого изложены в отдельной публикации. Настоящая работа является его частью, которая посвящена поиску взаимосвязи основных характеристик включённых в исследование пациентов с их приверженностью лечению. Исследование было предварительно одобрено Комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Участники исследования соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины старше 18 лет, наличие подписанной формы информированного согласия, подтверждённый диагноз стабильной ИБС (перенесённый инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, коронарография, положительные нагрузочные пробы), посещение врача-кардиолога учреждения. Критериями невключения являлись: тяжёлые нестабильные состояния (неконтролируемые формы основного или сопутствующих заболеваний), прогноз жизни менее 6 месяцев и участие в других клинических исследованиях.

Все пациенты, предварительно давшие согласие на участие в исследовании, приглашались на личный визит в медицинское учреждение для прохождения следующих процедур: подписание формы информированного согласия; сбор данных демографии, социального статуса, анамнеза и фармакотерапии стабильной ИБС, нагрузки на здравоохранение за предшествующие включению пациента в исследование 12 месяцев; регистрация показателей артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); заполнение опросников с целью оценки приверженности фармакотерапии.

В качестве инструмента оценки приверженности фармакотерапии использовался валидизированный опросник MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale; 8-вопросная версия шкалы Мориски — Грина), с помощью которого определялся уровень приверженности фармакотерапии включённых в исследование пациентов — от 0 до 8 баллов (большее количество баллов означает более высокий уровень приверженности) [11].

Статистическую обработку данных осуществляли на платформе языка программирования R версии 4.0.3. Количественные параметры описывались следующими характеристиками: медиана (M) и интерквартильный размах (IQR). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. На первом этапе с помощью простой линейной регрессии оценивалась взаимосвязь между отдельными зарегистрированными параметрами (факторами) изучаемой выборки пациентов и баллом по шкале MMAS-8. На втором этапе с це-

лью определения независимых предикторов приверженности фармакотерапии использовалась множественная линейная регрессия. В многофакторную модель с помощью пошагового обратного отбора были введены независимые переменные (факторы), показавшие статистически значимую связь с зависимой переменной (балл приверженности) на первом этапе анализа. Уровень значимости устанавливался по $p < 0,05$.

Результаты исследования / Research results

Согласно установленным критериям отбора в исследование было включено 123 больных стабильной ИБС. Основные характеристики пациентов по данным демографии, социального статуса, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности лечению представлены в табл. 1.

На первом этапе работы в список параметров для проведения одномерного анализа были введены данные демографии (пол, возраст), социального статуса (наличие высшего образования и опекуна/партнёра), медицинского анамнеза, нагрузки на здравоохранение, назначенной терапии ИБС (рекомендации отдельных групп препаратов и их фиксированных комбинаций, кратность приёма ЛП) и лабораторно-инструментальных показателей. Простой регрессионный анализ позволил установить перечень отдельных параметров (факторов), которые при построении линейных однофакторных моделей показали достоверную (или на уровне статистической тенденции) связь с уровнем приверженности фармакотерапии.

Основные характеристики простых моделей для параметров демографии и социального статуса представлены в табл. 2. В результате анализа было обнаружено, что уровень приверженности пациентов в изучаемой выборке не ассоциирован с полом ($p=0,246$) или возрастом ($p=0,520$), однако связан с такими показателями, как наличие опекуна или партнёра ($p=0,002$), использование программы ДЛО ($p=0,006$) и уровень образования ($p=0,009$). Наличие у пациента высшего образования, проживание не в одиночестве и получение ЛП по льготной программе были статистически значимо ассоциированы с более высоким уровнем приверженности фармакотерапии.

В ходе дальнейшего регрессионного анализа не удалось выявить наличие взаимосвязи между уровнем приверженности фармакотерапии и анамnestическими характеристиками больных изучаемой выборки (табл. 3). Наличие стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2-го типа не было взаимосвязано с приверженностью фармакотерапии. Также уровень приверженности не зависел от количества

Таблица 1

Общая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным демографии, социального статуса, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности

Table 1

General description of patients with stable CAD by demography, social status, medical history, laboratory and instrumental tests, pharmacotherapy and medication adherence

Показатель, единицы измерения	Общая выборка (n=123)
Демографические данные	
Женщины (%)	44,7
Возраст (M (IQR)), лет	64,5 (70,0–75,0)
Социальный статус	
Наличие опекуна/партнёра (%)	55,3
Дополнительное лекарственное обеспечение (%)	72,4
Высшее образование (%)	56,9
Основное и сопутствующие заболевания	
Стабильная стенокардия (%)	43,9
Инфаркт миокарда (%)	68,3
Количество инфарктов миокарда (M (IQR))	1,0 (1,0–1,0)
Артериальная гипертензия (%)	89,4
Фибрилляция предсердий (%)	22,8
Хроническая болезнь почек (%)	21,1
Сахарный диабет (%)	28,4
Заболевания органов дыхания (%)	7,3
Параметры лабораторно-инструментальных исследований	
Систолическое артериальное давление (M (IQR)), мм рт. ст.	120,0 (130,0–140,0)
Диастолическое артериальное давление (M (IQR)), мм рт. ст.	70,0 (80,0–85,0)
Холестерин липопротеидов низкой плотности (M (IQR)), ммоль/л	1,7 (2,1–2,6)
Фармакотерапия	
Бета-адреноблокаторы (%)	83,7
Блокаторы кальциевых каналов (%)	41,5
Пролонгированные нитраты (%)	4,1
Другие антиангинальные средства (%)	26,8
Антиагреганты (%)	76,4
Оральные антикоагулянты (%)	26,8
Статины (%)	95,1
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (%)	90,2
Комбинированные лекарственные препараты (%)	7,3
Нагрузка на здравоохранение	
Количество посещений кардиолога (M (IQR))	5,5 (3,0–9,0)
Количество посещений врача общей практики (M (IQR))	5,0 (2,5–9,0)
Количество вызовов скорой медицинской помощи (M (IQR))	1,0 (1,0–2,0)
Приверженность фармакотерапии	
Балл по шкале MMAS-8 (M (IQR))	7,0 (5,0–8,0)

Примечания: M — медиана; IQR — межквартильный размах; MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale.

Notes: M — median; IQR — interquartile range; MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale.

перенесённых пациентом инфарктов миокарда. В то же время удалось продемонстрировать статистически значимую ассоциацию высокого уровня ХС-ЛП-НП с неприверженностью больных ИБС фармакотерапии ($p=0,001$) (см. табл. 3).

Далее, в качестве независимых переменных в одномомерном моделировании были рассмотрены параметры, характеризующие особенности рекомендованной больным фармакотерапии ИБС: показатели режима дозирования ЛП (количество назначенных ЛП и кратность приёма), частота назначения основ-

ных фармакологических групп и фиксированных комбинаций (табл. 4). По результатам моделирования было выявлено, что сложность режима дозирования и различная структура фармакотерапии не имели статистически значимой связи с уровнем приверженности пациентов, но такая связь (причём отрицательная) могла бы быть потенциально обнаружена при увеличении выборки для двух факторов: приёма больными препаратов групп бета-адреноблокаторов ($p=0,172$) и гиполипидемических средств ($p=0,150$).

Однофакторный анализ взаимосвязи параметров демографии и социального статуса с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии по шкале MMAS-8 ($n=123$)

Таблица 2

Table 2

Univariate analysis of association of demography and social status parameters with medication adherence measured by MMAS-8 scale ($n=123$)

Параметр	β_1	95 % ДИ	p
Демографические данные			
Пол	-0,35	-0,93–0,24	0,246
Возраст	-0,01	-0,04–0,02	0,520
Социальный статус			
Высшее образование	0,77	0,20–1,35	0,009
Наличие опекуна/партнёра	1,03	0,40–1,66	0,002
ДЛО	0,82	0,24–1,39	0,006

Примечания: β_1 — регрессионный коэффициент, отражающий увеличение/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; ДИ — доверительный интервал.

Notes: β_1 — regression coefficient, that indicates the increase/decrease of MMAS-8 score under the influence of the estimated parameter; CI — confidence interval.

Однофакторный анализ взаимосвязи анамнестических характеристик и лабораторно-инструментальных параметров с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии по шкале MMAS-8 ($n=123$)

Таблица 3

Table 3

Univariate analysis of association of medical history characteristics, laboratory and instrumental parameters with medication adherence measured by MMAS-8 scale ($n=123$)

Параметр	β_1	95 % ДИ	p
Основное и сопутствующие заболевания			
Стабильная стенокардия	-0,17	-0,76–0,42	0,577
Количество инфарктов миокарда	-0,26	-0,69–0,17	0,226
Хроническая сердечная недостаточность	0,44	-0,51–1,39	0,367
Артериальная гипертензия	0,35	-0,60–1,31	0,469
Сахарный диабет 2-го типа	0,29	-0,35–0,94	0,374
Фибрилляция предсердий	0,05	-0,65–0,75	0,889
Параметры лабораторно-инструментальных исследований			
Холестерин липопротеидов низкой плотности	-0,61	-0,95–0,26	0,001
Систолическое артериальное давление	-0,01	-0,02–0,01	0,583
Диастолическое артериальное давление	0,01	-0,02–0,04	0,595

Примечания: β_1 — регрессионный коэффициент, отражающий увеличение/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; ДИ — доверительный интервал.

Notes: β_1 — regression coefficient, that indicates the increase/decrease of MMAS-8 score under the influence of the estimated parameter; CI — confidence interval.

Таблица 4

Однофакторный анализ взаимосвязи параметров фармакотерапии с уровнем приверженности пациентов по шкале MMAS-8 (n=123)

Table 4

Univariate analysis of association of pharmacotherapy parameters with medication adherence measured by MMAS-8 scale (n=123)

Параметр	β_1	95 % ДИ	p
Количество назначений	-0,07	-0,33–0,18	0,569
Кратность приёма	0,16	-0,34–0,66	0,525
Применение фиксированных комбинаций	-0,06	-1,19–1,07	0,915
Антитромбоцитарные препараты	-0,39	-1,08–0,30	0,263
Оральные антикоагулянты	0,09	-0,58–0,75	0,794
Статины	-0,99	-2,35–0,36	0,150
Ингибиторы РААС	0,06	-0,93–1,05	0,900
Бета-адреноблокаторы	-0,55	-1,34–0,24	0,172
Блокаторы кальциевых каналов	-0,03	-0,63–0,57	0,920
Пролонгированные нитраты	0,01	-1,48–1,50	0,989
Другие антиангинальные препараты	-0,20	-0,86–0,46	0,548

Примечания: β_1 — регрессионный коэффициент, отражающий увеличение/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; ДИ — доверительный интервал.

Notes: β_1 — regression coefficient, that indicates the increase/decrease of MMAS-8 score under the influence of the estimated parameter; CI — confidence interval.

Таблица 5

Однофакторный анализ взаимосвязи параметров нагрузки на здравоохранение с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии по шкале MMAS-8 (n=123)

Table 5

Univariate analysis of association of healthcare burden parameters with medication adherence measured by MMAS-8 scale (n=123)

Параметр	β_1	95 % ДИ	p
Количество посещений кардиолога	0,05	-0,01–0,11	0,093
Количество посещений ВОП	0,06	0,01–0,11	0,036
Количество вызовов СМП	0,01	-0,24–0,26	0,949

Примечания: β_1 — регрессионный коэффициент, отражающий увеличение/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; ДИ — доверительный интервал.

Notes: β_1 — regression coefficient, that indicates the increase/decrease of MMAS-8 score under the influence of the estimated parameter; CI — confidence interval.

Таблица 6

Многофакторная модель линейной регрессии для группы параметров, ассоциированных с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии ($R^2=0,175$; $p=0,0001$)

Table 6

Multivariate linear regression model for parameters associated with medication adherence ($R^2=0,175$; $p=0,0001$)

Параметр	β_1	95 % ДИ	p
Наличие опекуна/партнёра	0,86	0,16–1,60	0,015
Количество посещений кардиолога	0,07	-0,92–0,20	0,025
Холестерин липопротеидов низкой плотности	-0,53	0,01–0,14	0,002

Примечания: β_1 — регрессионный коэффициент, отражающий увеличение/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; R^2 — коэффициент детерминации; ДИ — доверительный интервал.

Notes: β_1 — regression coefficient, that indicates the increase/decrease of MMAS-8 score under the influence of the estimated parameter; R^2 — coefficient of determination; CI — confidence interval.

В ходе однофакторного анализа, где независимыми переменными выступали отдельные параметры нагрузки на здравоохранение (табл. 5), удалось обнаружить наличие статистически значимой ассоциации более высокого уровня приверженности с количеством посещений пациентом ВОП ($p=0,036$) и на уровне тенденции — врача-кардиолога ($p=0,093$).

Второй этап регрессионного анализа был направлен на пошаговый поиск оптимальной многофакторной модели, описывающей с максимальной надёжностью и достоверностью взаимосвязь отдельных параметров с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии. В результате была предложена модель (табл. 6), включившая два независимых положительных предиктора приверженности: наличие у пациента опекуна или партнёра ($p=0,015$) и регулярное посещение врача-кардиолога ($p=0,025$). Отрицательная взаимосвязь была установлена только в отношении высокого уровня ХС-ЛПНП ($p=0,002$), что подтвердило данные простой модели.

Таким образом, проведённый анализ позволил выделить ряд ассоциированных с высоким уровнем приверженности амбулаторного больного ИБС независимых факторов: наличие у пациента опекуна или партнёра, регулярное посещение кардиолога и значения ХС-ЛПНП в пределах целевого диапазона.

Обсуждение / Discussion

В ходе однофакторного регрессионного анализа нам удалось выделить ряд предикторов, статистически значимо связанных с уровнем приверженности фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС. Так, с оптимальной приверженностью были ассоциированы: использование ДЛО, наличие высшего образования, опекуна или партнёра, а также более частые визиты к врачу-кардиологу и ВОП. Однако не для всех указанных параметров была продемонстрирована значимая связь с уровнем приверженности в пошаговом многофакторном анализе. Соответственно, такие параметры не могли считаться полностью независимыми факторами, влияющими на способность пациента соблюдать назначенный режим приёма ЛП. В частности, такими факторами оказались использование ДЛО, уровень образования и визиты к ВОП.

Интересно, что в ряде зарубежных исследований было установлено, что пациенты с ИБС часто указывали высокую стоимость лекарств основной причиной несоблюдения режима приёма ЛП [12, 13], а отсутствие покрытия стоимости ЛП страховыми компаниями или государственными льготами также было отрицательно связано с приверженностью фармакотерапии [14–16].

Индийские авторы [17] в своём исследовании с помощью логистического регрессионного анализа смогли выявить, что степень приверженности была

ассоциирована с уровнем образования и социально-экономическим положением пациента.

В одном из отечественных исследований [18] так же, как и в нашей работе, по результатам регрессионного анализа, факт получения пациентами с АГ и ИБС препаратов в рамках программы ДЛО был ассоциирован с высокой приверженностью, но при введении в модель других параметров обнаруженная связь теряла свою значимость.

Возвращаясь к результатам проведённого нами многофакторного анализа, конечная линейная модель включала в себя следующие независимые предикторы, ассоциированные с приверженностью фармакотерапии у амбулаторных больных стабильной ИБС: наличие у пациента опекуна или партнёра, количество визитов к врачу-кардиологу, а также уровень ХС-ЛПНП, показавший, в отличие от первых двух факторов, отрицательную взаимосвязь с приверженностью. Высокое содержание ХС-ЛПНП в крови пациента было ассоциировано с его плохой способностью соблюдать режим дозирования ЛП. Важно отметить, что схожий результат был нами получен в проведённом ранее исследовании на большей выборке ($n=293$) амбулаторных больных ИБС пожилого возраста: в группе неприверженных пациентов уровни ХС-ЛПНП были статистически значимо выше, чем в группе приверженных фармакотерапии больных [19].

Более того, полученные нами результаты частично согласовывались с данными исследователей из Финляндии [6]. Так, предикторами оптимального уровня приверженности среди пациентов с ИБС являлись мужской пол, наличие поддержки со стороны семьи (также коллег или друзей), более продолжительное образование, более низкий уровень холестерина ЛПНП и более длительная продолжительность ИБС без предшествующего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

В исследовании китайского коллектива авторов пациенты после ЧКВ, рандомизированные в группу с более частым последующим посещением врача, имели более высокие показатели приверженности лечению (56 против 46 %; $p<0,001$), а также более низкую частоту МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events — основные (большие) неблагоприятные сердечно-сосудистые события), чем больные, которые были отнесены к группе «обычного ухода» [20].

Важно упомянуть о наличии данных о том, что визиты к медицинским работникам не обязательно должны проводиться только врачами. В недавнем обзоре были проанализированы пять исследований, в которых консультирование пациентов с ИБС провизором (фармацевтическое консультирование) привело не только к большей приверженности рекомендациям в рамках вторичной профилактики, но и, как следствие, к снижению уровня общего холестерина, показателей АД и частоты сердечно-сосудистых событий [21].

В нашем исследовании кратность приёма ЛПП по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа не влияла на уровень приверженности фармакотерапии, хотя для многих пациентов изучаемой выборки это являлось существенным барьером на пути следования рекомендациям врачей. При этом, по данным одной из американских работ [22], в ходе регрессионного анализа в качестве ассоциированных с неприверженностью статинотерапии и/или приёму ингибиторов РААС факторов была выделена сложность режима дозирования.

Отечественные авторы [9], проанализировав только российские исследования, среди связанных с высокой приверженностью параметров выделили проживание не в одиночестве и наличие высшего образования, что полностью согласуется с полученными нами результатами. По данным этого же обзора большое количество назначенных ЛПП не ассоциировалось с низкой приверженностью, а более частые визиты к врачу сопровождались более чётким соблюдением режима приёма ЛПП, что было показано и в нашей работе.

Результаты ряда международных исследований [23–25] не выявили значительной связи между демографическими факторами больных ССЗ и их приверженностью фармакотерапии, что также продемонстрировали полученные нами данные, хотя имеется информация о снижении уровня приверженности лечению статинами в зависимости от возраста американских пациентов [26].

Ограничения исследования / Study limitation

Среди возможных ограничений проведённого исследования можно отметить тот факт, что данная работа выполнялась на базе только одного медицинского учреждения. Для подтверждения полученных в настоящей работе результатов представляется целесообразным проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов

и применением дополнительных методов оценки приверженности.

Заключение / Conclusion

По результатам многофакторного анализа были выявлены независимые предикторы более высокого уровня приверженности фармакотерапии у амбулаторных больных стабильной ИБС: наличие у пациента партнёра или опекуна и более частые посещения врача-кардиолога поликлиники. При этом недостаточно приверженные больные ИБС имели более высокие значения ХС-ЛПНП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interest. All authors declare that there is no conflict of interest in relation to this publication.

Участие авторов. Фитилёв С. Б. — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; Возжаев А. В. — разработка плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Ключев Д. А. — анализ литературных данных, сбор клинического материала, статистический анализ, написание текста рукописи; Шкребнёва И. И. — разработка плана работы, редактирование текста рукописи.

Participation of authors. Fitilev SB — development of the concept of the research, final approval of the paper; Vozzhaev AV — development of the plan of the research, analysis of literature, preparing the draft paper; Kliuev DA — analysis of literature, collection of clinical material, statistics, preparing the draft paper; Shkrebniova II — development of the plan of the research, editing the draft paper.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Фитилёв Сергей Борисович

SPIN-код: 8287-8456

д. м. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Возжаев Александр Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN-код: 8637-8963

д. фарм. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Fitilev Sergey B.

SPIN code: 8287-8456

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

Vozzhaev Alexander V.

Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN code: 8637-8963

Dr. Sci. (Pharm.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Клюев Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN-код: 8960-7798

ассистент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Шкрёбнёва Ирина Ивановна

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Kliuev Dmitry A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN code: 8960-7798

assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Shkrebniova Irina I.

SPIN code: 1105-5760

associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Список литературы / References

- Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124–40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220
- Kherallah R, Al Rifai M, Kamat I, Krittanawong C, Mahtta D, Lee MT et al. Prevalence and predictors of cost-related medication nonadherence in individuals with cardiovascular disease: Results from the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) survey. *Prev Med.* 2021 Dec;153:106–715. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106715
- Kolandaivelu K, Leiden BB, O’Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J.* 2014 Dec 7;35(46):3267–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu364
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Mondesir FL, Levitan EB, Malla G, Mukerji R, Carson AP, Safford MM, Turan JM. Patient Perspectives on Factors Influencing Medication Adherence Among People with Coronary Heart Disease (CHD) and CHD Risk Factors. *Patient Prefer Adherence.* 2019 Nov 29;13:2017–27. doi: 10.2147/PPA.S222176
- Kähkönen O, Saaranen T, Kankkunen P, Lamidi M-L, Kyngäs H, Miettinen H. Predictors of adherence to treatment by patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *J Clin Nurs.* 2018;27(5–6):989–1003.
- Kääriäinen M, Paukama M, Kyngäs H. Adherence with health regimens of patients on warfarin therapy. *J Clin Nurs.* 2013 Jan;22(1–2):89–96. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04079.x
- King-Shier KM, Singh S, Khan NA, LeBlanc P, Lowe JC, Mather CM, Chong E, Quan H. Ethno-Cultural Considerations in Cardiac Patients’ Medication Adherence. *Clin Nurs Res.* 2017 Oct;26(5):576–91. doi: 10.1177/1054773816646078
- Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, Kontsevaya AV, Drapkina OM, Leon D, McKee M. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. *Arch Public Health.* 2019 Sep 25;77:43. doi: 10.1186/s13690-019-0366-9
- Zyryanov SK, Fitlev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Klyuev DA, Stepanyan LN, Landyshev NN, Voronko YG. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. *Research Results in Pharmacology.* 2020;6(2):97–103. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.54130
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May;10(5):348–54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
- Dhaliwal KK, King-Shier K, Manns BJ, Hemmelgarn BR, Stone JA, Campbell DJT. Exploring the impact of financial barriers on secondary prevention of heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Feb 14;17(1):61. doi: 10.1186/s12872-017-0495-4
- Kripalani S, Henderson LE, Jacobson TA, Vaccarino V. Medication use among inner-city patients after hospital discharge: patient-reported barriers and solutions. *Mayo Clin Proc.* 2008 May;83(5):529–35. doi: 10.4065/83.5.529
- Colantonio LD, Huang L, Monda KL, Bittner V, Serban M-C, Taylor B et al. Adherence to High-Intensity Statins Following a Myocardial Infarction Hospitalization Among Medicare Beneficiaries. *JAMA Cardiol.* 2017 Aug 1;2(8):890–5. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0911
- Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, Emmerick ICM, Chaves GC, Fonseca de Araújo SC, Moraes EL, Oxman AD. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 8;2015(5):CD007017. doi: 10.1002/14651858.CD007017.pub2
- Tajeu GS, Kent ST, Kronish IM, Huang L, Krousel-Wood M, Bress AP, Shimbo D, Muntner P. Trends in Antihypertensive Medication Discontinuation and Low Adherence Among Medicare Beneficiaries Initiating Treatment From 2007 to 2012. *Hypertension.* 2016 Sep;68(3):565–75. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720
- Xavier D, Gupta R, Kamath D et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):244–53. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00480-5
- Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Деев А. Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология.* 2017;57(7):35–42. [Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologiya.* 2017;57(7):35–42. (In Russ).]. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10004
- Зырянков С. К., Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнёва И. И., Шиндряева Н. Н., Клюев Д. А., Степанян Л. Н., Луценко А. М., Цай А. Т., Данилова А. А. Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(2):178–85. [Zyryanov SK, Fitlev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Klyuev DA, Stepanyan LN, Lutsenko AM, Tsai AT, Danilova AA. Adherence to Medical Treatment in Elderly Patients with Coronary Artery Disease in the Settings of Primary Outpatient Care. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):178–185. (In Russ).]. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-03
- Jia J-J, Dong P-S, Du L-J et al. Impact of Physician-Coordinated Intensive Follow-Up on Long-Term Medical Costs in Patients with Unstable Angina Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Cardiol Sin.* 2017 Mar;33(2):173–81. doi: 10.6515/acs20160521a
- Cai H, Dai H, Hu Y, Yan X, Xu H. Pharmacist care and the management of coronary heart disease: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Health Serv Res.* 2013 Nov 4;13:461. doi: 10.1186/1472-6963-13-461
- Choudhry NK, Michael A, Fischer, Jerry Avorn, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011 May 9;171(9):814–22. doi: 10.1001/archinternmed.2010.495
- Bowry ADK, Shrank WH, Lee JL, Stedman M, Choudhry NK. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med.* 2011 Dec;26(12):1479–91. doi: 10.1007/s11606-011-1825-3
- Park LG, Howie-Esquivel J, Chung ML, Dracup K. A text messaging intervention to promote medication adherence for patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2014 Feb;94(2):261–8. doi: 10.1016/j.pec.2013.10.027
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation.* 2007 Aug 14;116(7):737–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669101
- Ali RC, Melloni C, Ou F-S et al. Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Nov;57(11):1990–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02483.x

Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 1: потенциальные изменения фармакокинетики

Переверзев А. П.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}

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. Применение лекарственных средств (ЛС) ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны любых органов и систем, в том числе повышающих смертность и/или заболеваемость и/или становящихся причиной развития клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, так называемых лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced diseases). Выделяют ряд факторов, наличие которых повышает риск развития НР и ЛИЗ — так называемые факторы риска, среди них и наличие определённых коморбидных заболеваний (хроническая болезнь почек с нарушением их функций, заболевания печени, ожирение и хроническая сердечная недостаточность). Эти заболевания обуславливают изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики ЛС, тем самым повышая риски развития осложнений лекарственной терапии. Одним из таких заболеваний является сердечная недостаточность (СН). Большинство исследований влияния СН на ФК ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45 %, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на ФК ЛС (например, серьёзные заболевания печени и/или почек), поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми. У пациентов с СН возможно уменьшение биодоступности ЛС при приёме внутрь вследствие отёка и уменьшение кровотока в ЖКТ, снижение объёма распределения для препаратов с большим Vd (>1 л/кг), изменение активности изоферментов цитохрома P450 и т. д. Учёт данных особенностей, индивидуальный подбор дозы и коррекция режима дозирования могут способствовать значительному снижению рисков, повышению качества медицинской помощи и улучшению прогноза у пациентов с СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лекарственные средства; фармакокинетика; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; сердечная недостаточность

Для цитирования:

Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 1: потенциальные изменения фармакокинетики. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):53-59. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-53-59>

Поступила: 25 октября 2021 г. **Принята:** 1 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 1: potential changes in pharmacokinetics

Pereverzev AP¹, Ostroumova OD^{1,2}

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. The use of many drugs is associated with the risk of adverse drug reactions (ADRs), including those that increase mortality and / or morbidity and / or seek medical help or hospitalization, so called «drug-induced diseases» (DID). There is a number of factors that increase the risk of DID (risk factors) including comorbid diseases (for example, chronic kidney disease, hepatic impairment, obesity etc.). These pathologic conditions induce changes in pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics of drugs, thereby increasing the risk of ADRs. One of these diseases is heart failure (HF). Most studies of PK changes were conducted among patients with LVEF from 40 to 45 %, and excluded patients with concomitant diseases that could affect the PK of drugs (for example, serious liver and / or kidney diseases), therefore in polymorbid patients, trial findings may not be applicable. HF may be associated with a decrease in bioavailability, a decrease in volume of distribution, a change in the activity of cytochrome P450 isoenzymes, etc.

Individual dose and dosage regimen adjustment can significantly reduce risks, improve the quality of medical care and improve the prognosis in patients with heart failure.

Keywords: heart failure; drugs; pharmacokinetics; safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; heart failure

For citation:

Pereverzev AP, Ostroumova OD. Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 1: potential changes in pharmacokinetics. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):53-59. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-53-59>

Received: October 25, 2021. **Accepted:** November 1, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Применение лекарственных средств (ЛС) ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны любых органов и систем, в том числе повышающих смертность и/или заболеваемость и/или становящихся причиной развития клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, так называемых лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced diseases) [1–4].

Существует ряд факторов, наличие которых повышает риск развития НР и ЛИЗ — так называемые факторы риска, среди них и наличие определённых коморбидных заболеваний (хроническая болезнь почек с нарушением их функций, заболевания печени, ожирение и хроническая сердечная недостаточность) [2]. Эти заболевания обуславливают изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ЛС, тем самым повышая риски развития осложнений лекарственной терапии. Одним из таких заболеваний является сердечная недостаточность (СН) — прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдают 1–2 % населения развитых стран, её наличие ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью [5], кроме того, особенно у пожилых пациентов, СН часто сочетается с другими сопутствующими заболеваниями, которые, в свою очередь, также могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, в том числе используемых для лечения СН, прежде всего с заболеваниями почек и печени с нарушением их функции [6–11].

Основными классами ЛС, применяемых для лечения СН, являются иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (у пациентов с непереносимостью иАПФ), β -блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретики [5].

Цель данного обзора — информировать специалистов практического здравоохранения об изменениях ФК и ФД ЛС, которые наиболее часто, согласно клиническим рекомендациям, используются для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Общая часть: потенциальные изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с различными типами СН / General part: potential changes in the pharmacokinetics of drugs in patients with different clinical types of HF

На основании изменения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) СН классифицируется на СН со сниженной, промежуточной и сохранной ФВ [5]. Также применяется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association Functional Classification, NYHA),

в соответствии с которой ХСН подразделяется на 4 ФК в зависимости от степени снижения физической активности пациента [5].

Большинство исследований влияния СН на изменения фармакокинетики ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45 %, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на фармакокинетику ЛС (например, серьёзные заболевания печени и/или почек), однако в реальной клинической практике у большого числа пациентов с СН эти состояния присутствуют, поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми [12–17]. Также изменению фармакокинетики ЛС у пациентов с СН способствует активное применение диуретиков для лечения застойных явлений и отёчного синдрома (особенно у пациентов с тяжёлой СН), что уменьшает объём распределения других ЛС и нивелирует ассоциированные потенциальные изменения фармакокинетики [12–18]. Таким образом, для уточнения степени выраженности изменений фармакокинетики ЛС у пациентов с СН требуется проведение дополнительных исследований.

В подавляющем большинстве выявленных в процессе подготовки обзора литературных источников и баз данных, касающихся изучения изменений фармакокинетических параметров у пациентов с ХСН, за основу брали классификацию СН по NYHA, а не ФВ ЛЖ. Это обусловлено тем, что изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН проявляются тем отчетливее, чем тяжелее течение заболевания (выше ФК СН). Например, в работе Kobayashi M и соавт. [19] было показано, что отношение клиренс/биодоступность (Cl/F) мексилетина у пациентов с ХСН I–II ФК по NYHA ($0,280 \pm 0,100$ л/ч/кг) было ниже по сравнению с пациентами без ХСН ($0,393 \pm 0,082$ л/ч/кг), но выше по сравнению с пациентами с ХСН III–IV ФК по NYHA ($0,205 \pm 0,075$ л/ч/кг) [19]. В работе других авторов [20] было обнаружено увеличение $T_{1/2}$ ибупамина пропорционально увеличению тяжести ХСН: у пациентов с ХСН II, III, IV ФК по NYHA увеличение $T_{1/2}$ составило +26; +30 и +41 % соответственно [20].

Механизмы изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с сердечной недостаточностью / Potential mechanisms of drug pharmacokinetics changes in patients with heart failure

Учёт изменений фармакокинетики у пациентов с СН необходим для подбора оптимальных режимов дозирования ЛС и повышения их терапевтической эффективности и безопасности (профилактики НР, в первую очередь типа А, т. е. зависящих от концентрации препарата в сыворотке крови). Известно,

что все основные фармакокинетические параметры (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) напрямую зависят от состояния гемодинамики пациента. Критически значимы следующие изменения [14, 17]:

- снижение кровотока и интерстициальный отёк в области основных участков абсорбции ЛС (кожа, подкожная ткань, кишечник);
- задержка опорожнения желудка из-за повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и сниженного тонуса парасимпатического отдела;
- нарушение кровотока в тканях — депо ЛС (например, жировой ткани);
- снижение кровотока в печени, нарушение функции гепатоцитов из-за гипоксии и/или застойных явлений;
- снижение кровотока в почках с последующим ухудшением их функции.
- Примеры изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН представлены в табл. 1 [1–43]. Подробно изменения фармакокинети-

ческих параметров ЛС, которые могут иметь место у пациентов с ХСН, будут рассмотрены далее.

Влияние сердечной недостаточности на фармакокинетику лекарственных средств / The effect of heart failure on the pharmacokinetics of drugs

Абсорбция лекарственных средств / Drug absorbtion

При приёме препарата внутрь абсорбция (всасывание) является важным процессом, обеспечивающим поступление препарата сначала в систему воротной вены и печень, а затем — в системный кровоток и его дальнейшее распределение в органы и ткани [21]. Важно отметить, что на этапе всасывания из ЖКТ ЛС может подвергаться метаболизму в стенке кишечника и печени (пресистемный метаболизм). ЛС в лекарственной форме для парентерального введения попадают в системный кровоток без

Таблица 1

Примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с ХСН [1–43]

Table 1

Examples of drug pharmacokinetic changes in patients with CHF [1–43]

Орган / система органов (фармакокинетический параметр)	Влияние СН	Последствия	Пример
ЖКТ (абсорбция)	Возможно увеличение времени и снижение полноты всасывания ЛС	Возможно увеличение T_{max} , снижение C_{max} ; C_{ss} , как правило, не меняется	Снижение скорости всасывания фуросемида
Кровеносная система (распределение)	Периферическая вазоконстрикция	Возможно увеличение/уменьшение V_d ; ограничение доступа ЛС к тканям с относительно низкой перфузией из-за вазоспазма	Снижение V_d лидокаина
Печень (метаболизм)	Снижение печёночного кровотока; изменение активности изоферментов цитохрома P450	Снижение клиренса и повышение концентрации ЛС в сыворотке крови; наибольшее снижение клиренса и повышение концентрации отмечается для ЛС, подвергающихся активному метаболизму фазы I (окисление, восстановление, деалкилирование); метаболизм фазы II (конъюгация) обычно изменяется в меньшей степени; увеличивается $T_{1/2}$	Снижение метаболизма ряда ЛС
Почки (экскреция)	Снижение кровотока в почках	Уменьшение клиренса и повышение концентрации ЛС в сыворотке крови (наиболее выражено для ЛС, активно выводимых почками); увеличивается $T_{1/2}$	Замедление выведения эналаприла

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а); C_{max} — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; C_{ss} — стационарная (равновесная) концентрация препарата в сыворотке крови; $T_{1/2}$ — период полувыведения; T_{max} — время достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке крови, V_d — объём распределения.

Notes: ЖКТ — GI — gastrointestinal tract; ЛС — drugs; C_{max} — maximum drug concentration in blood plasma; C_{ss} — steady-state concentration; $T_{1/2}$ — half-life; T_{max} — the time it takes a drug or other substance to reach the maximum concentration; V_d — volume of distribution.

первого прохождения через стенку кишечника и печень и потому не подвергаются пресистемному метаболизму [21, 22]. При трансдермальном введении полностью избежать пресистемного метаболизма невозможно, потому что ферменты в коже также могут метаболизировать некоторые ЛС, например ни-троглицерин, до того как они попадут в системный кровоток [23, 24].

Степень абсорбции в значительной степени зависит от площади всасывающей поверхности, а также степени её проницаемости для ЛС. Приток крови к месту абсорбции также важен для максимального увеличения градиента концентрации на абсорбирующей поверхности [25]. Таким образом, отёк и уменьшение кровотока в месте абсорбции у пациентов с ХСН могут уменьшить биодоступность ЛС, что может иметь критическое значение для некоторых ЛС (см. ниже Биофармацевтическая классификационная система (The Biopharmaceutics Classification System) ЛС).

После приёма внутрь большинство ЛС всасываются через слизистую оболочку тонкой кишки, поэтому задержка опорожнения желудка может замедлить абсорбцию ЛС. При СН наблюдается гиперактивация симпатического отдела вегетативной нервной системы и угнетение парасимпатического отдела, что обуславливает снижение перистальтической активности ЖКТ, и опорожнение желудка замедляется [26].

Изменение скорости абсорбции может иметь критическое значение, если для достижения оптимального терапевтического эффекта концентрация циркулирующего ЛС должна быстро достигать порогового уровня или если скорость доставки ЛС к месту действия является решающим фактором, определяющим его эффективность. Например, выраженность диуретического эффекта фуросемида напрямую зависит от его концентрации в почечных канальцах, а также скорости её достижения [27]. Снижение скорости всасывания при приёме внутрь является одним из механизмов резистентности к фуросемиду (отсутствие диуретического эффекта) у пациентов с СН.

Биофармацевтическая классификационная система лекарственных средств / The Biopharmaceutics Classification System (BCS) of drugs

Система биофармацевтической классификации (The Biopharmaceutics Classification System, BCS) была разработана *Amidon GL и соавт.* [28] для прогнозирования пероральной абсорбции ЛС на основе их растворимости в воде и кишечной проницаемости [28]. В последующем исследовании авторы предположили, что ЛС можно считать высокопроницаемым для кишечной ткани, если значение его LogP (т. е. коэффициент распределения н-октанол/вода) больше, чем у метопролола (1,72), имеющего биодоступность 95 % [29]. Согласно этим 2 критериям, ЛС относят к одной из 4 категорий BCS (табл. 2) [15, 28, 30]. Теоретически абсорбция ЛС класса I вряд ли изменится из-за изменений кишечника, обусловленных СН. Напротив, абсорбция ЛС, отнесённых к классу IV (низкая растворимость и низкая проницаемость), может быть более восприимчивой к изменениям всасывания в кишечнике, потому что абсорбция этих ЛС часто бывает неустойчивой и непостоянной. Например, ранее было показано, что средняя AUC при пероральном приёме препарата IV класса, фуросемида, у пациентов с СН была намного ниже, чем у здоровых людей [32, 33]. Другой пример препарата класса IV — кандесартан цилексетил. Его биодоступность при пероральном приёме (Foral) является низкой и у пациентов с СН варьирует от 15 до 42 % [34, 35].

Распределение лекарственных средств / Drug distribution

После всасывания в кровь ЛС распределяются по организму неравномерно: сначала в ткани с хорошим кровоснабжением (сосуды, сердце, головной мозг, почки), а затем в ткани с меньшим кровоснабжением (жировая ткань, скелетные мышцы и т. д.). Фармакологической характеристикой, отражающей степень распределения препарата в органах и тканях,

Распределение ЛС по классам в соответствии с Биофармацевтической классификационной системой [15, 28, 30] Таблица 2
Table 2

Distribution of drugs by class in accordance with the Biopharmaceutical Classification System [15, 28, 30]

Класс BCS	Примеры ЛС
I (высокая растворимость, высокая проницаемость)	Эналаприл, периндоприл, рамиприл
II (низкая растворимость, высокая проницаемость)	Карведилол, фозиноприл, лозартан, хинаприл, торасемид
III (высокая растворимость, низкая проницаемость)	Бисопролол, гидрохлортиазид, дигоксин, лизиноприл
IV (низкая растворимость, низкая проницаемость)	Кандесартан, фуросемид

Примечания: В отношении каптоприла нет единого мнения в отношении классификации, по мнению *Gadad AP и соавт.* [36] каптоприл соответствует классу I, однако, по данным *Kumar KM и Yasir M* [37, 38], он относится к классу III; ЛС — лекарственные средства; BCS — Биофармацевтическая классификационная система.

Notes: There is no consensus regarding the classification of captopril According to *Gadad AP et al.* [36] captopril corresponds to class I, however, according to *Kumar KM and Yasir M* [37, 38] it belongs to class III; ЛС — drugs; BCS — The Biopharmaceutics Classification System.

является V_d . Большой V_d является количественным выражением того факта, что ЛС в организме присутствует в тканях в более высокой концентрации, чем в системном кровотоке [21].

Связывание ЛС с белками плазмы способствует удержанию ЛС в плазме крови, поскольку ограничивает количество несвязанного ЛС, которое может распространяться в тканях. Вытеснение ЛС из связи с белками плазмы увеличивает его V_d , потому что увеличивается несвязанная фракция ЛС, которая получает возможность распределиться в ткани [21].

ХСН обычно не влияет на связывание ЛС с белками плазмы, если она не сопровождается почечной, печёночной или белково-энергетической недостаточностью, однако у пациентов с ХСН интенсивная периферическая вазоконстрикция ограничивает доступ ЛС к тканям с относительно низкой перфузией. Обычно у пациентов с СН наблюдается снижение объёма распределения для препаратов с большим V_d (>1 л/кг), в то время как объём распределения препаратов с малым V_d (<1 л/кг) практически не изменяется. Примером препарата, у которого значительно снижается V_d (примерно на 50 %) у пациентов с СН, является лидокаин [15, 39, 40]. Потенциальные изменения V_d у пациентов с СН необходимо учитывать при расчёте нагрузочной и поддерживающей доз, чтобы избежать очень высоких концентраций препаратов в крови и их передозировки.

Метаболизм лекарственных средств / Drug metabolism

Многие β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), антиаритмические препараты и нитраты в значительной степени метаболизируются в печени, прежде чем они попадут в системный кровоток. Данный эффект называют пресистемной элиминацией (*син.*: эффект первого прохождения через печень), что необходимо обязательно учесть при расчёте дозы препарата при его приёме внутрь.

Данные по влиянию СН на активность изоферментов цитохрома P450 малочисленны. Так, в работе *Horiuchi I и соавт.* [41] было показано, что наличие СН может снижать активность CYP2D6. *Bellissant E и соавт.* [42] обнаружили, что трансформация периндоприла в периндоприлат и, возможно, в другие метаболиты у пациентов с тяжёлой СН снижена по сравнению со здоровыми лицами.

Элиминация лекарственных средств / Drug elimination

Большинство ЛС выводятся (элиминируются) из организма печенью, почками или обоими органами

сразу за счёт метаболизма и экскреции в неизменном виде с мочой или желчью. В меньшей степени в процессе выведения участвуют лёгкие, кожа, ЖКТ и железы внешней секреции. Активность процесса элиминации характеризует Cl , который определяется как объём жидкости (крови или плазмы), который полностью очищается от ЛС за единицу времени [21]. Общий клиренс ЛС в организме представляет собой сумму клиренса всех отдельных органов (почечный клиренс + печёночный клиренс + клиренс другими способами) [21]. Важным моментом здесь является активность кровотока в печени и почках, снижение которого у пациентов с ХСН может снижать Cl , что неминуемо потребует коррекции дозы ЛС в сторону её уменьшения [21, 43].

Заключение / Conclusion

Таким образом, наличие у пациента сердечной недостаточности значительно повышает риски развития нежелательных реакций вследствие изменений фармакокинетики ЛС, в том числе применяемых для лечения СН. Учёт данных особенностей, индивидуальный подбор дозы и коррекция режима дозирования могут способствовать значительному снижению рисков, повышению качества медицинской помощи и улучшению прогноза у пациентов с СН.

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.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Переверзев А. П. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Остроумова О. Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS**Переверзев Антон Павлович****Автор, ответственный за переписку**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN-код: 4842-3770

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

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

SPIN-код: 3910-6585

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

Pereverzev Anton P.**Corresponding author**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN code: 4842-3770

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

Ostroumova Olga D.

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MOH 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

Список литературы / References

1. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Pharmateca*. 2020;27(5):77–84. (In Russ).]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.77-84
2. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
3. 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. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24. (In Russ).]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24
4. Lainscak M, Vitale C, Seferovic P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;224:191–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.015
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID 156. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Chronic heart failure". 2020. ID 156. (In Russ).]. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 23.12.2021.
6. Dobre D, Borer JS, Fox K, et al. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):76–85. doi: 10.1093/eurjhf/hft129
7. Nicholls DP, Droogan A, Carson CA et al. Pharmacokinetics of flosequinan in patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(4):289–91. doi: 10.1007/s002280050110
8. Chu KM, Shieh SM, Hu OY. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of pimobendan in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after single and repeated oral dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):610–21. doi: 10.1016/0009-9236(95)90223-6
9. Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S40–3. doi: 10.1136/hrt.72.2_suppl.s40
10. Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K et al. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(3):173–8. doi: 10.1007/s13539-013-0105-y
11. Trobec K, Kos MK, von Haehling S et al. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79603. doi: 10.1371/journal.pone.0079603
12. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(3):169–85. doi: 10.1007/s40262-012-0029-2
13. Benowitz NL, Meister W. Pharmacokinetics in patients with cardiac failure. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(6):389–405. doi: 10.2165/00003088-197601060-00001
14. Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: an updated review. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(2):94–113. doi: 10.2165/00003088-198815020-00002
15. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1083–114. doi: 10.1007/s40262-014-0189-3
16. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):20–36. doi: 10.1111/bcp.13760
17. Htet H, Saint NA, Lwin MA, Kyan A. Pharmacokinetic Changes in Congestive Heart Failure. *JMSCR*. 2017;05(07):24727–34. doi: 10.18535/jmscr/v5i7.71
18. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D et al. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *Am J Med*. 1998;104(6):533–8. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00111-9
19. Kobayashi M, Fukumoto K, Ueno K. Effect of congestive heart failure on mexiletine pharmacokinetics in a Japanese population. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(11):2267–9. doi: 10.1248/bpb.29.2267
20. Azzollini F, Cattò G, Iacuiti G et al. Ibopamine kinetics after a single oral dose in patients with congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(2):105–12.
21. Аляутдин П. Н. Фармакология: учебник. 5-е изд., перераб. ГЭО-ТАР-Медиа, 2015. 1104 с. [Alyautdin RN. *Farmakologiya: uchebnik*. 5-e izd., pererab. GEOTAR-Media, 2015. (In Russ).].
22. Routledge PA, Shand DG. Presystemic drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1979;19:447–68. doi: 10.1146/annurev.pa.19.040179.002311
23. Williams RL, Thakker KM, John V et al. Nitroglycerin absorption from transdermal systems: formulation effects and metabolite concentrations. *Pharm Res*. 1991;8(6):744–9. doi: 10.1023/a:1015802101272

24. Imhof PR, Vuillemin T, Gérardin A, et al. Studies of the bioavailability of nitroglycerin from a transdermal therapeutic system (Nitroderm TTS). *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):7–12.
25. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
26. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol.* 2012;59(2):117–22. doi: 10.1016/j.jcc.2011.12.006
27. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P et al. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(10):F958–71. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015
28. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413–20. doi: 10.1023/a:1016212804288
29. Kim JS, Mitchell S, Kijek P et al. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS class I biowaiver requests. *Mol Pharm.* 2006;3(6):686–94. doi: 10.1021/mp060042f
30. Abdalrb GA, Mircioiu I, Amzoiu M et al. In Vitro and In Vivo Evaluation of Different Solid Dosage Forms Containing Captopril. *Curr Health Sci J.* 2017;43(3):214–9. doi: 10.12865/CHSJ.43.03.05
31. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm.* 2019;566:264–81. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041
32. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int.* 1984;26(2):183–9. doi: 10.1038/ki.1984.153
33. Greither A, Goldman S, Edelen JS et al. Pharmacokinetics of furosemide in patients with congestive heart failure. *Pharmacology.* 1979;19(3):121–31. doi: 10.1159/000137299
34. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs.* 2002;62(8):1253–87. doi: 10.2165/00003495-200262080-00016
35. van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴C-candesartan and ¹⁴C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997;11 Suppl 2:S27–8.
36. Gadad AP, Reddy AD, Dandagi PM, Masthiholimath VS. Design and characterization of hollow/porous floating beads of captopril for pulsatile drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2012;6(2):137–43. doi: 10.4103/0973-8398.102938
37. Kumar KM, Anil B. Biopharmaceutical disposition classification system: an extension of the bio pharmaceutical classification system. *IRJP.* 2012;3(3):5–10.
38. Yasir M, Asif M, Kumar A, Aggarwal A. Biopharmaceutical classification system. *International Journal of PharmaTech Research.* 2010;2(3):1681–90.
39. Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol.* 1986;57(3):25B–33B. doi: 10.1016/0002-9149(86)90995-1
40. Woosley RL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1987;114(5):1280–91. doi: 10.1016/0002-8703(87)90217-1
41. Horiuchi I, Nozawa T, Fujii N et al. Pharmacokinetics of R- and S-Carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(5):976–80. doi: 10.1248/bpb.31.976
42. Bellissant E, Giudicelli JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for perindoprilat regional haemodynamic effects in healthy volunteers and in congestive heart failure patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):25–33. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01410.x
43. Nies AS, Shand DG, Wilkinson GR. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinetics.* 1976;1(2):135–55. doi: 10.2165/00003088-197601020-00005

Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 2: изменение фармакокинетики отдельных лекарственных средств

Переверзев А. П.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}

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. Приём лекарственных средств (ЛС), потенциально, может приводить к повышению риска развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьёзных, способствующих повышению риска смерти или развития состояний, потенциально повышающих смертность и/или заболеваемость, и/или становится причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации. Такие осложнения фармакотерапии называют лекарственно-индуцированными заболеваниями (англ.: drug-induced diseases). Некоторые патологические состояния, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являются потенциальными факторами риска лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ) за счёт изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Например, после перорального приёма фозиноприла среднее значение $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН II или III функционального класса составило $14,2 (\pm 7,3)$ ч, а у здоровых лиц контрольной группы — $11,0 (\pm 5,2)$ ч. Значения $AUC\ per\ os$ и C_{max} также были несколько выше у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), чем у здоровых лиц, а $Cl\ per\ os$, наоборот, ниже. После внутривенного введения фозиноприла наблюдались сходные результаты. Другим примером является изменение абсорбции фуросемида у пациентов с декомпенсированной СН. Так, у пациентов с СН, по мере коррекции отёчного синдрома, наблюдаются снижение времени наступления максимальной концентрации препарата в сыворотке крови (T_{max}) на 27 % и увеличение C_{max} на 29 %, что может свидетельствовать об уменьшении замедления скорости абсорбции (на 57 %). Поскольку фуросемид в основном выводится с мочой в неизменённом виде, наблюдаемые изменения C_{max} и T_{max} могли быть связаны с задержкой опорожнения желудка, снижением перистальтики кишечника или отёком стенки кишечника. Индивидуальный подбор дозы и режима дозирования с учётом особенностей фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН будет способствовать повышению качества жизни и профилактике потенциальных НР.

Ключевые слова: лекарственные средства; безопасность; нежелательные лекарственные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; сердечная недостаточность

Для цитирования:

Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Сердечная недостаточность как фактор риска развития нежелательных реакций. Часть 2: изменение фармакокинетики отдельных лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):60-74. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-60-74>

Поступила: 25 октября 2021 г. **Принята:** 15 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 2: potential changes in pharmacokinetics of some drugs

Pereverzev AP¹, Ostroumova OD^{1,2}

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. Drug administration, can be potentially associated with adverse drug reactions (ARDs), including serious ones, contributing to an increase in the risk of death or the development of conditions that potentially increase mortality and / or morbidity and / or become the cause of clinical manifestations, requiring the patient to seek medical attention or hospitalization — so called drug-induced diseases (DID). Some pathological conditions, like chronic heart failure (CHF), are potential risk factors for DID due to changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. For example, after oral administration of fosiopril, the average $T_{1/2}$ value in patients with CHF II — III NYHA functional class was $14.2 (\pm 7.3)$ hours, and in healthy individuals of the control group — $11.0 (\pm 5.2)$ hours. Values of $AUC\ per\ os$ and C_{max} were also slightly higher in patients with heart failure (HF) than in healthy individuals, and $Cl\ per\ os$, on the contrary, were lower. After intravenous administration of fosiopril, similar results were observed. Another example is the altered absorption of furosemide in patients with decompensated

heart failure. Thus, in patients with heart failure, as the edema syndrome is corrected, the time to the onset of the maximum drug concentration in the blood serum (T_{max}) decreases by 27 % and C_{max} increases by 29 %, which may indicate a decrease in the slowdown in the absorption rate (by 57 %). Since furosemide is mainly excreted in the urine unchanged, the observed changes in C_{max} and T_{max} could be associated with delayed gastric emptying, decreased intestinal motility, or edema of the intestinal wall. Individual selection of the dose and dosing regimen, taking into account the characteristics of the pharmacokinetics of drugs in patients with CHF, will help improve the quality of life and prevent potential ADR.

Keywords: medicines; safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; heart failure

For citation:

Pereverzev AP, Ostroumova OD. Heart failure as a risk factor of adverse drug reactions. Part 2: potential changes in pharmacokinetics of some drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):60-74. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-60-74>

Received: October 25, 2021. **Accepted:** November 15, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Приём лекарственных средств (ЛС), потенциально, может приводить к повышению риска развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьёзных, способствующих повышению риска смерти или развития состояний, потенциально повышающих смертность и/или заболеваемость, и/или становится причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [1, 2]. Такие осложнения фармакотерапии называют лекарственно-индуцированными заболеваниями (англ.: drug-induced diseases) [1, 2]. Некоторые патологические состояния, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являются потенциальными факторами риска лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ) за счёт изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [1, 2].

Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения в отношении отдельных лекарственных средств, приём которых у пациентов с ХСН может быть ассоциирован с изменениями фармакокинетики, требующими коррекции дозы или режима дозирования для профилактики потенциальных НР.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / Angiotensin converting enzyme inhibitors (iACE)

ИАПФ являются основной группой ЛС для лечения ХСН [3]. Продолжительность действия большинства иАПФ составляет около 24 ч, за исключением каптоприла, который действует около 6 ч [4]. Начало действия обычно быстрое (около 1 ч), большинство иАПФ (за исключением каптоприла и лизиноприла) являются пролекарствами, которые для оказания своего фармакологического действия должны метаболизироваться до активных метаболитов.

Каптоприл / Captopril. Каптоприл имеет достаточно большую биодоступность. Его F_{oral} составляет 70–75 %, выводится каптоприл через печень и поч-

ки в одинаковой степени (по 50 %) [5]. *Nishida M и соавт.* [6] изучали фармакокинетику каптоприла у 12 пациентов с СН (I–III ФК по NYHA) после приёма однократной дозы (12,5 мг) *per os*. Во всех 3 группах (согласно ФК СН) среднее значение T_{max} составляло 2 часа, средние значения C_{max} — 281 (± 116), 261 (± 151) и 274 (± 122) нг/мл для классов I, II и III по NYHA соответственно. Средние значения $T_{1/2}$ — 2,79; 4,00 и 3,16 ч соответственно. Авторы отметили, что T_{max} и $T_{1/2}$ каптоприла были более продолжительными по сравнению со значениями, указанными для здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Авторы также выполнили дополнительный анализ, разделив пациентов на 2 группы согласно ФК СН по NYHA: группа I состояла из 7 пациентов с ФК I–II по NYHA, а группа II включала 5 пациентов с ФК III по NYHA. Было обнаружено, что $T_{1/2}$ каптоприла у пациентов I группы составило 2,79 ч, а у пациентов II группы — 4,00 ч. Авторы не сообщают о состоянии функции печени и почек у пациентов, вошедших в исследование [6].

Эналаприл / Enalapril. Эналаприл является пролекарством и метаболизируется до своего активного метаболита (эналаприлата) во время пресистемного метаболизма. Препарат отнесён к I классу ВСС; абсорбция при приёме *per os* составляет не менее 61 % [7]. В своей работе *Schwartz JB и соавт.* [8] оценили концентрации эналаприла и эналаприлата в плазме крови у 8 пациентов с СН III–IV ФК по NYHA (группа наблюдения) и у 5 пациентов с лёгкой и умеренной АГ (группа сравнения) [8]. Пациенты с СН получали эналаприл с титрацией дозы — последовательно дозы 2,5; 5 и 10 мг один раз в сутки, пациентам с АГ были назначены более высокие дозы препарата (20 мг 2 раза в день или 40 мг один раз в день). По сравнению с пациентами с АГ у больных с СН $T_{1/2}$ было более продолжительным, как для эналаприла, так и для его метаболита. Значение Cl эналаприла при пероральном приёме у больных с СН также было ниже (0,6–0,7 л/мин.) по сравнению с пациентами с АГ (2,5–2,7 л/мин.). В обеих группах наблюдалось непропорциональное увеличение AUC *per os* эналаприла: с более чем трёхкратное при удвоении дозы препа-

рата, чего не отмечено для эналаприлата (увеличение AUC было пропорционально увеличению дозы) [8].

Фозиноприл / Fosinopril. Фозиноприл отнесён к классу II по BCS, а его F_{oral} составляет всего 30 % [49], что связано с неполным всасыванием, а не с эффектом первого прохождения [9]. Значения F_{oral} фозиноприла у пациентов с СН существенно не отличаются от таковых у здоровых лиц [10]. Фозиноприл также является пролекарством и почти полностью метаболизируется до своего активного метаболита фозиноприлата. Он выводится в основном печенью, а также почками [9]. В открытом перекрёстном исследовании *Kostis JB и соавт.* [10] изучали ФК фозиноприла при внутривенном введении и при пероральном приёме [10] у 10 пациентов с СН II или III ФК по NYHA (ФВ ЛЖ ≤40 %) и у 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (контрольная группа). Фозиноприл назначался в дозе 10 мг *per os* или 7,5 мг внутривенно. После перорального приёма фозиноприла среднее значение T_{1/2} у пациентов с СН составило 14,2 (±7,3) ч, а у лиц контрольной группы — 11,0 (±5,2) ч. Значения AUC *per os* и C_{max} также были несколько выше у пациентов с СН, чем у здоровых лиц, а Cl *per os*, наоборот, ниже. После внутривенного введения фозиноприла наблюдались сходные результаты [10].

Лизиноприл / Lisinopril. Лизиноприл отнесён к классу II по BCS. Его F_{oral} составляет 25 %, при этом характерна большая межиндивидуальная вариабельность (от 6 до 60 %) [7, 11]. Лизиноприл является активным веществом и не метаболизируется в печени; выводится с мочой в неизменённом виде. У пациентов со стабильной СН II–IV ФК по NYHA концентрация препарата снижается примерно на 16 % [12]. *Gautam PC и соавт.* [13] сравнили фармакокинетику ФК лизиноприла в 3 группах пациентов: молодые здоровые взрослые лица, пожилые здоровые взрослые лица и пациенты с СН [13]. Все участники принимали лизиноприл по 5 мг ежедневно в течение 7 дней, а образцы крови были взяты в дни 1 и 7. У пациентов с СН средние значения Cl лизиноприла при пероральном приёме были ниже по сравнению как с молодыми, так и с пожилыми здоровыми лицами [13].

Периндоприл / Perindopril. Периндоприл относится к классу I по BCS, F_{oral} составляет 75–95 % [14]. Периндоприл является неактивным пролекарством и превращается в свой активный метаболит периндоприлат путём гидролиза в печени. Препарат характеризуется коротким T_{1/2} (0,8–1 ч). Периндоприлат выводится преимущественно через почки, только 4–12 % пероральной дозы выводится с мочой в неизменённом виде, а почечный клиренс (Cl_{renal}) составляет 170 мл/мин.; T_{1/2} у здоровых людей — 3–10 ч [14]. *Bellissant E и соавт.* [15] изучали фармакокинетику периндоприла у 10 пациентов с СН III ФК по NYHA: как для периндоприла в неизменённом виде, так

и для его метаболита средние значения максимальной концентрации в крови (C_{max}) и AUC у пациентов с СН были выше, чем у здоровых добровольцев. Также у пациентов с СН были выше значения T_{max} и T_{1/2}. Среднее значение C_{max} периндоприлата у пациентов с СН было в 3 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а T_{1/2} периндоприлата у пациентов с СН было значительно снижено — примерно до одной десятой от значений у здоровых субъектов, средняя AUC₇₂ была сопоставимой. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с СН выведение периндоприлата может увеличиваться [15].

Хинаприл / Quinapril. Хинаприл относится к классу III по BCS, F_{oral} составляет 50 % [16]. Хинаприл является пролекарством и после всасывания в кишечнике превращается в свой активный метаболит, хинаприлат. *Squire IB и соавт.* [17] изучали ФК хинаприла и его метаболита хинаприлата после однократного перорального приёма 2,5 мг у 12 пациентов с СН II или III ФК по NYHA. Среднее T_{max} составило 2,6 (±1,2) ч для хинаприла и 3,6 (±0,8) ч для его метаболита. Соответствующие значения C_{max} для хинаприла и хинаприлата составляли 49,7 (±30,9) и 51,0 (±22,8) нг/мл соответственно, AUC₂₄ для хинаприлата — 422 (±259) нг·ч/мл. В данном исследовании не было контрольной группы здоровых лиц, поэтому сравнение проводилось косвенное, учитывались данные других исследований, в которых участвовали здоровые добровольцы: AUC₇₂ хинаприлата у здоровых лиц составляла 288 нг·ч/мл, что означает, что у пациентов с СН AUC выше, чем у здоровых людей. Фармакокинетика хинаприла после многократного приёма изучалась ещё в одном исследовании [18]: пациенты с СН II или III ФК по NYHA (n=12) принимали хинаприл в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель. Средняя C_{max} хинаприлата составляла 362 нг/мл, T_{max} — 1,88 часа, AUC₁₂ — 1706 мкг·ч/мл, T_{1/2} — 3,7 ч. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между ФВ ЛЖ и T_{1/2} (r₂ = 0,57, p = 0,005).

Рамиприл / Ramipril. Рамиприл относится к I классу по BCS, F_{oral} составляет 50–60 % [14, 19]. Рамиприл является пролекарством и почти полностью превращается в печени в свой активный метаболит рамиприлат [14]. Рамиприлат выводится в основном через почки, Cl — 40,3 мл/мин. [14], а также с желчью в размере, равном 1/3 от количества, выделяемого с мочой в течение 24 часов после перорального приёма [14].

Kondo K и соавт. [65] в своей работе изучали ФК рамиприла в дозе 5 мг один раз в сутки в течение 15 дней у здоровых добровольцев: средняя C_{max} и AUC в интервале между дозами на 15-й день для рамиприла и рамиприлата составили 18,8 против 15,5 нг/мл и 39,2 против 102 нг·ч/мл соответственно. Следовательно, косвенное сравнение позволяет говорить об увеличении значений C_{max} и AUC рамиприлата у пациентов с СН [20].

В таблице 1 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики и АПФ у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [6, 8, 10, 13–15, 17, 18, 21, 22, 26–28].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) / Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs)

В лечении ХСН применяются 3 представителя данного класса (кандесартан, лозартан и валсартан) [5].

Кандесартан / Candesartan. Кандесартан циклетил отнесён к IV классу ВСС и имеет низкий и изменчивый показатель Foral — от 15 до 42 % [14]. Кандесартан циклетил является пролекарством, быстро и полностью метаболизируется до кандесартана, активного компонента, во время пресистемного метаболизма в тканях ЖКТ и печени. Выводится в основном через почки.

Апро Y и соавт. [21] изучали фармакокинетику кандесартана у 5 пациентов с СН II или III ФК по NYHA после перорального приёма в дозе 4 мг. Средние значения C_{max} , AUC *per os* и $T_{1/2}$ составили 57 (± 22) нг/мл, 825 (± 514) нг•ч/мл и 12,0 ($\pm 2,9$) ч соответственно [21]. Прямых сравнений фармакокинетических параметров кандесартана у пациентов с наличием и отсутствием СН не проводилось. Однако значения фармакокинетических параметров, полученные *Апро Y и соавт.*, в значительной степени сопоставимы с их значениями, полученными у пожилых пациентов с АГ [22]. Так, C_{max} кандесартана составила 57 (± 12) нг/мл, AUC *per os* — 577 (± 132) нг•ч/мл и $T_{1/2}$ — 11,7 ($\pm 2,8$) ч [22]. Следовательно, фармакокинетика кандесартана, по-видимому, не зависит от наличия нетяжёлой СН, если, конечно, у пациентов нет сопутствующего нарушения функции почек [21, 22].

Лозартан / Losartan. Лозартан отнесён ко II классу ВСС; он имеет довольно низкую Foral (25–35 %) [23]. Лозартан интенсивно метаболизируется до 5-карбоновой кислоты E3174, причём метаболит выводится почечным и непочечным путями в равной степени.

Lo MW и соавт. [24] исследовали фармакокинетику лозартана у 11 пациентов с СН и ФВ ≤ 45 % в ходе открытого перекрёстного исследования. Пациенты получали лозартан в дозе 10 мг внутривенно и в дозе 50 мг перорально в течение 7–8 дней. После повторного перорального приёма лозартана средняя AUC *per os* составила 577,2 нг•ч/мл ($\pm 267,1$), $T_{1/2}$ — 3,3 ($\pm 1,4$) ч, C_{max} — 223,3 ($\pm 199,4$) нг/мл, T_{max} — 1,31 ($\pm 0,93$) ч, Foral — 35,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 29,3–43,0), Cl_{renal} — 42,6 ($\pm 25,5$) мл/мин. Для метаболита E3174 C_{max} была аналогичной (222,9 \pm 91,6 нг/мл), T_{max} и $T_{1/2}$ увеличивались на 4,5 ($\pm 1,1$) и 7,6 ($\pm 1,5$) ч соответственно, с более высокой AUC *per os* (2262,8 \pm 1,225,4 нг•ч/мл), а Cl_{renal}

был ниже (18,1 \pm 5,9 мл/мин.). Авторы сравнили полученные ими данные с результатами ранее опубликованного исследования фармакокинетики лозартана у здоровых добровольцев: средние значения Cl_{renal} для лозартана и E3174 у пациентов с СН были ниже, чем у здоровых взрослых лиц (72 и 25,9 мл/мин. соответственно), также у пациентов с СН оказались ниже и значения AUC по сравнению со здоровыми добровольцами (476 и 1 915 нг•ч/мл соответственно для лозартана и E3174) [24].

Валсартан / Valsartan. Валсартан отнесён к IV классу ВСС и имеет низкий показатель Foral (25 %). Он не имеет активных метаболитов и выводится в основном (89 %) с желчью в неизменённом виде [25]. Поскольку клиренс (2,2 л/ч (37 мл/мин)) в значительной степени обусловлен выведением печенью, низкий показатель Foral, скорее всего, связан с неполной абсорбцией препарата в кишечнике.

Фармакокинетика валсартана была исследована *Prasad PP и соавт.* [26] в открытом исследовании с участием 20 пациентов с СН II или III ФК по NYHA (ФВ ЛЖ ≤ 40 %) [71]. Пациенты получали валсартан в дозах 40, 80, а затем 160 мг 2 раза в сутки (каждый вариант дозы в течение 7 дней). Фармакокинетические параметры оценивали в последний день приёма каждой дозы (то есть 7, 15 и 21-й дни). Значения C_{max} , T_{max} , минимальной концентрации (C_{min}), AUC *per os* и $T_{1/2}$ увеличивались пропорционально дозе (80 мг в 2 раза больше, чем 40 мг; 160 мг в 2 раза больше, чем 80 мг). Для дозы 40 мг средние или медианные значения C_{max} , T_{max} (медиана), C_{min} , AUC *per os* и $T_{1/2}$ составляли 1,94 ($\pm 1,0$) мкг/мл, 3 ч, 0,47 ($\pm 0,3$) мкг/мл, 13,12 ($\pm 7,2$) мкг•ч/мл и 5,2 ($\pm 1,9$) ч соответственно. Для валсартана 80 мг соответствующие значения составляли 3,95 ($\pm 2,3$) мкг/мл, 2,5 ч, 1,05 ($\pm 0,8$) мкг/мл, 25,94 ($\pm 15,7$) мкг•ч/мл и 6,5 ($\pm 2,4$) ч. Для валсартана в дозе 160 мг значения указанных фармакокинетических параметров составили: 6,40 ($\pm 3,2$) мкг/мл, 3 ч, 1,98 ($\pm 1,6$) мкг/мл, 43,54 ($\pm 25,9$) мкг•ч/мл и 6,6 ($\pm 3,9$) ч соответственно. Возраст больных, ФК СН по NYHA и масса тела не оказали значимого влияния на фармакокинетику валсартана [26].

Сопоставимые фармакокинетические данные были получены у 6 здоровых добровольцев японцев, которые принимали 160 мг валсартана перорально один раз в день в течение 7 дней [27]. Средние значения для C_{max} , T_{max} , AUC *per os* и $T_{1/2}$, полученные на 7-й день, составили 3,72 ($\pm 0,63$) мкг/мл, 3 ч (медиана), 21,6 ($\pm 6,9$) мкг•ч/мл и 5,0 ($\pm 0,9$) ч соответственно. По-видимому, значения фармакокинетических параметров валсартана (80 мг 2 раза в сутки) у пациентов с СН аналогичны таковым у здоровых добровольцев [27].

В таблице 1 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики БРА у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 21, 25–28].

Таблица 1
Table 1

Исследования по изучению фармакокинетики блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с СН [6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 21, 25–28]
Summary of pharmacokinetic studies of renin-angiotensin-aldosterone blockers in patients with heart failure [6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 21, 25–28]

ЛС / режим дозирования / путь введения	Исследуемая популяция	Заболевание почек/лечени	F	C _{max}	Css	T _{max}	Vd	Cl	T _{1/2}	AUC
Эналаприл / 2,5–40 мг / per os [8]	n=8, NYHA III–IV, возраст 53 ± 9 лет, 4М/4Ж; К: n=5, возраст 52 ± 13 лет, 4М/1Ж	Нет/нет	н/д	н/д	н/д	+67 %	н/д	-75 %	+130 %	н/д
Фозиноприл / 10 мг / per os, 7,5 мг в/в [10]	n=10, NYHA II–III, возраст 65 ± 10 лет, 8М/2Ж; К: n=10, возраст 65 ± 10 лет, 8М/2Ж	Нет/нет	б/и	б/и	н/д	б/и	б/и	б/и	б/и	б/и
Лизиноприл / 5 мг / per os [13]	n=6, NYHA н/д, возраст 78 ± 9 лет, М/Ж н/д; К: n=6, возраст 29 ± 7 лет, М/Ж н/д	Нет/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-74 %	н/д	+127 %
Периндоприл / 4–16 мг / per os [15]	n=10, NYHA III–IV, возраст 64 ± 8 лет, 7М/3Ж; К: n=6, возраст 25 ± 3 года, 6М/Ж	Нет данных / нет данных	н/д	б/и* или +220 %**	н/д	+137 %* или б/и**	н/д	н/д	+360 %* или -92**	+300 %* или б/и**
Каптоприл / 12,5 мг / per os [6]	n=12, NYHA I–III, возраст 43–79 лет, 8М/4Ж	Нет данных / нет данных	н/д	-3 %**	н/д	2 ч*	н/д	н/д	-12 %**	н/д
Хинаприл / 2,5 мг / per os [17]	n=12, NYHA II–III, возраст 75,6 ± 8,2 года, 5М/7Ж; ГС (плацебо): n=12, NYHA II–IV, возраст 69,1±10,7 года, 6М/6Ж	Нет данных / нет данных	н/д	49,7 ± 30,9 нг/мл	н/д	2,6 ± 1,2 ч	н/д	н/д	н/д	н/д
Хинаприл / 5–10 мг 2 раза в сутки / per os [18]	n=12, NYHA II–III, возраст 49–77 лет, 10М/2Ж	Нет/нет	н/д	362 ± 197 нг/мл	н/д	1,88 ± 0,71 ч	н/д	н/д	3,7 ± 1,2 ч	1706 ± 533мкг*ч/мл
Валсартан 40, или 80, или 160 мг 2 р/сутки / per os [26, 27]	n=20, NYHA II–III, возраст 18 ± 75 лет, М/Ж н/д	Нет/нет	н/д	б/и	н/д	б/и	н/д	н/д	б/и	б/и
Лозартан / 10 мг — 50 мг per os и в/в [25]	n=11, NYHA II–IV, возраст 29–64 года, 10М/1Ж К: н/д	Нет/нет	б/и	-25 %	н/д	б/и	н/д	н/д	+37 %	+18 %
Кандесартан / 4 мг / per os [21, 22]	n=5, NYHA II–III, возраст, М/Ж н/д, ГС***	Нет данных / нет данных	н/д	б/и	н/д	н/д	н/д	н/д	б/и	+30 %

Примечания: * — периндоприлат; ** — периндоприлат; *** — в группу сравнения вошли пациенты пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией без ХСН. Прямые сравнительных исследований кандесартана со здоровыми добровольцами не проводилось; # — среднее значение у пациентов всех трёх ФК по NYHA; ## — снижение в группе пациентов с IV ФК по NYHA относительно II ФК по NYHA; б/и — без статистических значимых изменений; в/в — внутривенно; ГС — группа сравнения; Ж — женщины; К — контроль (группа контроля); М — мужчины; н/д — нет данных; AUC — area under curve (площадь под кривой); Cl — клиренс; C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; Css — равновесная концентрация в сыворотке крови; F — биодоступность; NYHA — New York Heart Association Functional Classification (функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца); T_{1/2} — период полувыведения; T_{max} — время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови; Vd — объём распределения.

Notes: * — perindoprilat; ** — perindoprilat; *** — the comparison group included elderly patients with arterial hypertension without CHF. Direct comparative studies of candesartan with healthy volunteers have not been conducted; # — mean value in patients of all three FCs according to NYHA; ## — decrease in the group of patients with NYHA relative to FC II according to NYHA; б/и — no statistically significant changes; в/в — intravenously; ГС — comparison group; Ж — women; К — control (control group); М — men; н/д — no data; AUC — area under curve; Cl — clearance; C_{max} — maximum concentration in blood plasma; Css — steady-state concentration; F — bioavailability; NYHA — New York Heart Association Functional Classification; T_{1/2} — half-life; T_{max} — time to reach maximum concentration in blood plasma; Vd — the volume of distribution.

β -адреноблокаторы / β -blockers

Для лечения СН рекомендованы 4 препарата данного класса: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол [3].

Бисопролол / Bisoprolol. Бисопролол (селективный β_1 -адреноблокатор) у здоровых людей имеет высокую Foral — 84–92 % [29]. Препарат отнесён к III классу VCS. Клиренс составляет 14,2–15,6 л/ч (230–260 мл/мин.), в которые почечный и печёночный Cl вносят примерно равный вклад [14]. *Nikolic VN и соавт.* [30] изучали изменения фармакокинетики бисопролола у 61 пациента с СН II–III ФК по NYHA и обнаружили снижение клиренса препарата при его пероральном приёме на 25–35 % (7,9 л/ч, или 131 мл/мин) по сравнению со здоровыми субъектами [30].

Карведилол / Carvedilol. Карведилол VN неселективный β -адреноблокатор с α -адреноблокирующим действием [14]. Это рацемическая смесь, в которой S (-) энантиомер обладает неселективной β_1 - и β_2 -блокирующей активностью, а R (+) энантиомер имеет равную α - и β -адреноблокирующую активность. Карведилол отнесён ко II классу VCS. Биодоступность карведилола низкая (около 25 %) из-за выраженного пресистемного метаболизма [14]. Карведилол подвергается интенсивному метаболизму в печени через ферменты цитохрома P450, в первую очередь CYP2D6 и CYP2C9; при пероральном приёме его Cl снижается у пациентов с циррозом печени и пациентов с генетическим полиморфизмом CYP2D6 [14]. Сообщалось также об увеличении AUC *per os* для карведилола у пациентов с почечной дисфункцией [14].

Tenero D и соавт. [31] исследовали фармакокинетику карведилола у 22 пациентов мужского пола с СН III или IV ФК по NYHA в открытом несравнительном исследовании [31]. Карведилол назначался с титрацией дозы (6,25–50 мг) 2 раза в день, шаг титрации — 7 дней. Выявлено, что значения как AUC *per os*, так и C_{max} для одной и той же дозы у пациентов с СН IV ФК были выше, чем у пациентов с III ФК СН: для дозировок 6,25; 12,5; 25 и 50 мг средние значения C_{max} у пациентов с СН III ФК составили 22,1 ($\pm 8,7$), 40,9 ($\pm 18,5$), 96,2 ($\pm 43,5$) и 198 (± 84) нг/мл соответственно; соответствующие значения у пациентов с СН IV ФК составляли 30,9 ($\pm 33,9$), 63,9 ($\pm 39,3$), 119 (± 88) и 212 (± 143) нг/мл соответственно. Аналогичные результаты были получены для AUC *per os*, при этом более высокие значения AUC *per os* были зарегистрированы у пациентов с СН IV ФК (как минимум на 50 % выше), чем у пациентов с СН III ФК. Аналогичная картина наблюдалась для каждого из энантиомеров, при этом пациенты с СН IV ФК имели более высокие значения как C_{max} , так и AUC *per os*. Наибольшее увеличение наблюдалось для AUC *per os* для R (-) энантиомера (≥ 50 %). Не было обнаружено

значимых различий между T_{max} , за исключением доз 6,25 и 12,5 мг [31].

Nikolic VN и соавт. [32] изучали ФК карведилола у 52 пациентов европеоидной расы с СН II ФК по NYHA (79 %) и III ФК по NYHA (21 %), получавших карведилол перорально в течение длительного времени. Авторы выявили, что Cl препарата составил, в среднем, 43,8 л/ч и был статистически значимо ассоциирован с такими факторами, как масса тела, совместное введение дигоксина и курение. Cl R (+) и S (-) энантиомеров карведилола также был значительно ниже по сравнению со здоровыми лицами [32]. *Horiuchi I и соавт.* [33] определяли пиковые и минимальные уровни R (+) и S (-) энантиомеров карведилола в образцах крови, взятых у 24 японских пациентов с СН, длительно лечившихся карведилолом. Дозы карведилола варьировали от 1,25 до 20 мг в сутки, при этом большинство пациентов ($n=22$) получали суточную дозу карведилола однократно. C_{max} R (+) энантиомера в плазме крови пациентов была выше, чем S (-) энантиомера. Взаимосвязи Cl обоих энантиомеров карведилола при пероральном приёме с возрастом пациентов, этиологией СН и наличием аллеля CYP2D6*10 не обнаружено. Авторы сравнили результаты этого исследования с данными, полученными на здоровых добровольцах, и пришли к выводу, что Cl обоих энантиомеров карведилола при пероральном приёме составляет 25–29 % от значений, полученных у здоровых добровольцев с наличием аллеля CYP2D6. Это свидетельствует о том, что активность метаболизма карведилола при СН снижается [33].

В отличие от этих результатов, *Saito M и соавт.* [34] сообщили о снижении Cl карведилола при пероральном приёме у японских пациентов с СН ($n=40$) с наличием определённых генотипов CYP2D6 [34]. Из 56 пациентов, включённых в их исследование, генотипирование CYP2D6 было выполнено у 40 пациентов. У пациентов с аллелями CYP2D6 *1/*5, *5/*10 или *10/*10 Cl обоих энантиомеров карведилола при пероральном приёме был ниже, чем у пациентов с аллелями *1/*1 или *1/*10. Средние значения Cl для R (+) энантиомера составляли 0,23; 0,33 и 0,42 л/ч/кг соответственно в первой группе по сравнению с 0,59 и 0,64 л/ч/кг соответственно во второй группе. Соответствующие значения для S (-) энантиомеров составляли 0,40; 0,51 и 0,90 л/ч/кг (первая группа) соответственно, по сравнению с 1,07 и 1,12 (0,45) л/ч/кг (вторая группа) соответственно. На Cl карведилола при пероральном приёме оказывали влияние масса тела пациента и уровень кислого α_1 -гликопротеина, увеличивая его и уменьшая соответственно [34].

Метопролол / Metoprolol. Метопролол отнесён к классу I по VCS. Его Foral низкая (50 %) из-за выраженного эффекта первого прохождения. Метопролол выводится в основном за счёт метаболизма в печени, и менее 5 % введённой внутривенно дозы выводится с мочой в неизменённом виде [14].

Taguchi M и соавт. [35] изучали влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на Cl метопролола при пероральном приёме у 34 японских пациентов, у 5 из которых была СН (4 пациента с II ФК по NYHA и один пациент с III ФК), и обнаружили, что наличие аллеля CYP2D6 *10 и возраст (>70 лет) были статистически значимо взаимосвязаны с Cl, а наличие СН — нет [35].

Laer S и соавт. [36] не выявили статистически значимых различий в фармакокинетике карведилола и метопролола между пациентами с наличием и отсутствием СН (в отсутствие нарушений функции почек и печени), за исключением значительно более короткого (на 44 %) $T_{1/2}$ у больных с СН.

Небиволол / Nebivolol. Небиволол быстро всасывается после приёма внутрь, но характеризуется крайне вариабельной биодоступностью (12–96 %) при пероральном приёме из-за выраженного пресистемного метаболизма [14]. Препарат метаболизируется преимущественно CYP2D6 до нескольких активных метаболитов, CYP2D6 подвержен генетическому полиморфизму, что приводит к вариабельному метаболизму небиволола [37]. Биодоступность небиволола при пероральном приёме может составлять от 12 % у пациентов с «быстрым» метаболизмом и до 96 % у пациентов с «медленным» метаболизмом. Из-за его интенсивного метаболизма в печени пациентам с умеренной печёночной недостаточностью следует начинать терапию небивололом в стартовой дозе 2,5 мг в день [14]. Метаболизм небиволола в печени является его основным путём выведения, при этом менее 0,5 % препарата в неизменённом виде выводится через почки. У пациентов с «быстрым» метаболизмом 38 % общей дозы небиволола выводится с мочой и 44 % — с калом, а с «медленным» метаболизмом — 66 % и 13 % с мочой и калом соответственно [14]. $T_{1/2}$ небиволола составляет примерно 10 часов у пациентов с «быстрым» метаболизмом и 32 часа — с «медленным» метаболизмом. Cl небиволола значительно снижен у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, а при КК < 20 мл/мин. препарат противопоказан [14].

Специальных исследований влияния СН на ФК небиволола на момент подготовки обзора не обнаружено, однако, учитывая тот факт, что СН может снижать активность CYP2D6 [36], можно предположить повышение риска передозировки и развития НР (брадикардия и др.) у пациентов, принимающих небиволол. Теоретически для профилактики данного осложнения фармакотерапии необходимо начинать терапию с минимальных доз небиволола, постепенно повышая до терапевтических, ориентируясь на частоту сердечных сокращений (ЧСС) [14].

В таблице 2 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики β -адреноблокаторов у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [30–36].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) / Antagonists of mineralocorticoid receptors (AMCR)

В РКИ была продемонстрирована эффективность АМКР в снижении смертности и госпитализаций у пациентов с хронической СН с низкой ФВ [3]. Фармакокинетика эплеренона у пациентов с СН изучалась в единственном исследовании [38], а работ по исследованию фармакокинетики спиронолактона при СН на момент подготовки обзора в литературе не найдено.

Спиронолактон / Spironolactone. Foral спиронолактона составляет 80–90 %. В сыворотке крови 88 % препарата находится в связанном с белками (преимущественно альбумином) состоянии. Препарат активно метаболизируется в печени с образованием серосодержащих фармакологически активных метаболитов, $T_{1/2}$ — 1,3–2 ч. Специальных исследований влияния СН на фармакокинетику спиронолактона в литературе не обнаружено. С учётом малого объёма распределения (0,05 л/кг), высокой биодоступности, возможно применять препарат даже у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (до СКФ 10 мл/мин.), развитие клинически значимых изменений фармакокинетики маловероятно [14].

Эплеренон / Eplerenone. Эплеренон отнесён к классу II по VCS. Точное значение Foral не известно, но, по данным разных исследований [39], она колеблется в диапазоне 32–67 % [39]. Эплеренон интенсивно метаболизируется, и менее 5 % принятой дозы выводится с мочой в неизменённом виде. Активных метаболитов в настоящее время не обнаружено. Среднее значение Cl при пероральном приёме составляет 10 л/ч (167 мл/мин.), а средний Cl_{renal} составляет 0,07–0,15 л/ч (1–2,5 мл/мин.) [40]. Фармакокинетика эплеренона изучалась у 8 пациентов с СН (II–IV ФК по NYHA), принимавших эплеренон в дозе 50 мг, и у 8 здоровых людей контрольной группы (группы были сопоставимы по полу, возрасту и массе тела), и было выявлено, что у пациентов с СН значения AUC *per os* и C_{max} были выше на 38 и 30 % соответственно, чем у здоровых лиц [41].

В таблице 3 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики АМКР у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [41–49].

Таблица 2

Исследования по изучению фармакокинетики β -блокаторов у пациентов с СН [30–36]

Table 2

Summary of studies of pharmacokinetics of β -blockers in patients with heart failure [30–36]

ЛС / режим дозирования / путь введения	Исследуемая популяция	Заболевание почек/лечения	F	C _{max}	C _{ss}	T _{max}	Vd	Cl	T _{1/2}	AUC
Карведилол / 0,09 мг кг ⁻¹ / per os [36]	n=15, NYHA н/д, возраст 6 ± 6 лет, 11М/4Ж; К: n=9, возраст 30 ± 5 лет, 3М/6Ж	Нет/нет	н/д	б/и	н/д	б/и	н/д	н/д	-44 %	б/и
Карведилол / 6,25; 12,5; 25; 50 мг 2 раза в сутки / per os [31]	n=22, NYHA III–IV, возраст 39–64 года, 22М/0Ж	Нет данных / нет данных	н/д	+23 %**	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+50 %*
Карведилол / 3,25–25,0 мг 2 раза в сутки / per os [32]	n=52, NYHA I–III, возраст 30–83 года, М/Ж н/д	Нет данных / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	43,8 л/ч**	н/д	н/д
Карведилол / 1,25–20 мг 1 раз в сутки / per os [30]	n=24, NYHA н/д, возраст 41–91 год, 16М/8Ж	Нет данных / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-75–71 %*	н/д	н/д
Карведилол / 1,25–20 мг 1 или 2 раза в сутки / per os [34]	n=58, NYHA I–IV, возраст 31–87 лет, 45М/13Ж	Нет данных / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	1,29 (20,9 %) для R (+) энантиомера; 2,3 (9,0 %) для S (-) энантиомера**	н/д	н/д
Метопролол / 40–120 мг сутки / per os [35]	n=34, возраст 70 ± 8 лет, 21М/13Ж. Подгруппа с СН: n=5, NYHA II–III, возраст и М/Ж н/д	Нет/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	б/и	б/и	н/д	н/д
Бисопролол / 1,25–10 мг / per os [30]	n=61, NYHA II–III, возраст 28–83 года, 47М/14Ж	Нет/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-25–35 %	н/д	н/д

Примечания: Специальных исследований влияния СН на фармакокинетику небиволола в процессе подготовки статьи выявлено не было. Теоретически возможно повышение риска передозировки и развития нежелательных реакций вследствие снижения активности цитохрома CYP2D6, вызванной хронической сердечной недостаточностью. * — пациенты с NYHA IV относительно пациентов с NYHA III; ** — среднее значение; # — для R- и S-энантиомеров / # — среднее значение Cl/F л/ч/кг (относительная стандартная ошибка, %); б/и — без статистически значимых изменений; Ж — женщины; К — контроль (группа контроля); М — мужчины; н/д — нет данных; СН — сердечная недостаточность; AUC — area under curve (площадь под кривой); Cl — клиренс; C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; C_{ss} — равновесная концентрация в сыворотке крови; F — биодоступность; NYHA — New York Heart Association Functional Classification — функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца; T_{1/2} — период полувыведения; T_{max} — время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови; Vd — объём распределения.

Notes: No specific studies of the effect of HF on the pharmacokinetics of nebivolol were identified during the preparation of the article. It is theoretically possible to increase the risk of overdose and the development of adverse reactions due to a decrease in the activity of cytochrome CYP2D6 caused by chronic heart failure. * — patients with NYHA IV versus patients with NYHA III; ** — mean; # — for R (-) and S (-) enantiomers / # — mean value of Cl / F l / h / kg (relative standard error, %); б/и — no statistically significant changes; Ж — women; К — control (control group); М — men; н/д — no data; AUC — area under curve; Cl — clearance; C_{max} — maximum concentration in blood plasma; C_{ss} — steady-state concentration; F — bioavailability; NYHA — New York Heart Association Functional Classification; T_{1/2} — half-life; T_{max} — time to reach maximum concentration in blood plasma; Vd — the volume of distribution.

Таблица 3

Table 3

Исследования по изучению фармакокинетики диуретиков у пациентов с СН [41–49]

Summary of Studies of pharmacokinetics of diuretics in patients with HF [41–49]

ЛС / режим дозирования / путь введения	Исследуемая популяция	Заболевание почек/лечени	F	C _{max}	C _{ss}	T _{max}	Vd	CI	T _{1/2}	AUC
Фуросемид / 40–80 мг / per os [42]	n=20, NYHA I–IV, возраст 33–74 года, 14М/4Ж; К: n=10, возраст н/д, 10М/0Ж	Да / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+70 %	н/д
Фуросемид / 40 мг / per os и в/в [43]	n=17, NYHA, возраст и М/Ж н/д; К: n=8, возраст 22–27, 5М/3Ж	Да / нет данных	б/и	н/д	н/д	н/д	б/и	б/и	б/и	н/д
Фуросемид / 40 мг / в/в [44]	n=6, NYHA н/д, возраст 69±24 года, М/Ж н/д; К: n=8, возраст 52, 6М/2Ж	Нет / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	б/и	-50 %	б/и	н/д
Фуросемид / 40 мг / per os и 20 мг в/в [45]	n=16, NYHA II–III, возраст 51–81 год, 8М/8Ж	Нет/нет	-57 %	+29 %	н/д	-27 %	н/д	н/д	н/д	н/д
Торасемид* / 10–160 мг / per os [46]	n=19, NYHA II–III, возраст 61±11 лет, 14М/5Ж	Нет данных / нет данных	н/д	+25 %	н/д	-58 %	н/д	б/и	б/и	+8 %
Торасемид / 10 мг / per os и в/в [47]	n=16, NYHA II–III, возраст 39±81 лет, 8М/8Ж н/д; К: н/д	Нет/нет	н/д	б/и	н/д	+22 %	н/д	б/и	+29 %	+23 %
Торасемид / 10 мг / per os и в/в [45]	n=16, NYHA II–III, возраст 51–81 год, 8М/8Ж	Нет/нет	б/и	н/д	н/д	н/д	н/д	-97–43 %	+283 %	н/д
ГХТЗ / 50–75 мг / per os [48, 49]	n=7, NYHA н/д, возраст 67–84 года, М/Ж н/д; К: n=8, возраст 18–32 года; 4Ж/4М	Да / нет данных	б/и	н/д	н/д	н/д	н/д	-97–43 % Варибельная фармакокинетика (варьировала от 10 до 187 мл/мин. у пациентов с СН)	+283 %	н/д
Эплеренон / 50 мг / per os [41]	n=8, NYHA II–IV, возраст и М/Ж н/д; К: n=8, возраст, М/Ж н/д	Нет данных / нет данных	н/д	+30 %	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+38 %

Примечания: Специальных исследований влияния СН на фармакокинетику спиронолактона в литературе не найдено. Теоретически клинически значимые изменения фармакокинетики у пациентов с СН маловероятны. б/и — без статистически значимых изменений; в/в — внутривенно; ГХТЗ — гидрохлортиазид; Ж — женщины; К — контроль (группа контроля); М — мужчины; н/д — нет данных; СН — сердечная недостаточность; AUC — area under curve (площадь под кривой); CI — клиренс; C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; C_{ss} — равновесная концентрация в сыворотке крови; F — биодоступность; NYHA — New York Heart Association Functional Classification (функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца); T_{max} — время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови; T_{1/2} — период полувыведения; Vd — объем распределения.

Notes: Special studies of the effect of HF on the pharmacokinetics of spironolactone have not been found in the literature at the time of preparation of the article. Theoretically, clinically significant changes in pharmacokinetics in patients with heart failure are unlikely. б/и — no statistically significant changes; в/в — intravenously; ГХТЗ — hydrochlorothiazide; Ж — women; К — control (control group); М — men; н/д — no data; HF-heart failure; AUC — area under curve; CI — clearance; C_{max} — maximum concentration in blood plasma; C_{ss} — steady-state concentration; F — bioavailability; NYHA — New York Heart Association Functional Classification; T_{1/2} — half-life; T_{max} — time to reach maximum concentration in blood plasma; Vd — the volume of distribution.

Петлевые диуретики / Loop diuretics

Петлевые диуретики (*фуросемид* и *торсемид*) часто используются при лечении СН [3]. Механизм действия данных ЛС обусловлен связыванием с транспортёрами натрия-калия-хлора в петле Генле и ингибированием реабсорбции этих ионов [14]. Фуросемид отнесён к IV классу VCS и имеет низкую растворимость и мембранную проницаемость, а буметанид и торсемид — ко II и III классу VCS соответственно. Все они начинают действовать в течение 30–60 минут после введения, при этом $T_{1/2}$ составляют 60–90 минут, 2 часа и 3,5 часа для буметанида, фуросемида и торсемида соответственно. Фуросемид в основном выводится почками (фракция препарата, которая выводится почками в неизменном виде, — $F_R = 0,6–0,9$), а его Cl и V_d у здоровых людей составляют 2 мл/мин./кг (140 мл/мин./70 кг) и 0,2 л/кг соответственно [14]. Поскольку его почечный Cl намного превышает СКФ, должна иметь место активная секреция в почечных канальцах. $T_{1/2}$ фуросемида колеблется от 0,5 до 2 часов. Напротив, торсемид подвергается метаболизму в печени ($F_R=0,21$) как в активные, так и в неактивные метаболиты [14]. Почечный Cl торсемида составляет от 6,4 до 13 мл/мин., его $T_{1/2}$ колеблется от 3 до 6 часов и увеличивается у пациентов с печёночной или почечной недостаточностью [14]. Фуросемид плохо абсорбируется в ЖКТ, а его F_{oral} может варьировать от 12 до 112 % [50]. Напротив, F_{oral} буметанида и торсемида близки к 100 % [14].

ФК фуросемида и торсемида у пациентов с СН оценивалась в небольшом перекрёстном исследовании: 16 пациентов с СН (II или III ФК по NYHA) были рандомизированы для однократного внутривенного введения либо фуросемида 20 мг, либо торсемида 10 мг [51]. Для фуросемида средние значения Cl , кажущийся объём распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) и $T_{1/2}$ составляли 138 мл/мин., 9,8 л и 1,5 ч соответственно. Для торсемида значения вышеуказанных параметров составили 36,1 мл/мин., 10,4 л и 6,3 ч соответственно. Эти фармакокинетические параметры в значительной степени сопоставимы с таковыми у здоровых лиц [51–53].

У пациентов с декомпенсированной СН абсорбция фуросемида будет замедленной и неустойчивой по сравнению со здоровыми людьми [45]. *Vasko MR и соавт.* [45] продемонстрировали, что у пациентов с СН, по мере коррекции отёчного синдрома, наблюдаются снижение времени наступления максимальной концентрации препарата в сыворотке крови (T_{max}) на 27 % и увеличение C_{max} на 29 %, что может свидетельствовать об уменьшении замедления скорости абсорбции (на 57 %). Поскольку фуросемид в основном выводится с мочой в неизменённом виде, наблюдаемые изменения C_{max} и T_{max} могли быть связаны с задержкой опорожнения желудка, снижением перистальтики кишечника или отёком стенки кишечника [45].

Vargo DL и соавт. [47] исследовали фармакокинетику фуросемида и торсемида у 16 пациентов с СН II или III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ ≤ 40 %. В открытом исследовании фуросемид вводился в дозе 40 мг перорально и 20 мг внутривенно, а торсемид — в дозе 10 мг перорально и внутривенно. Образцы крови брали до и в течение 36 ч после введения препарата. Было обнаружено, что F_{oral} составляет 89,3 % для торсемида и 71,8 % для фуросемида, исходя из отношения $AUC_{per\ os}$ (величина AUC при пероральном пути введения) к AUC_{iv} (величина AUC при внутривенном пути введения) [47]. Исходя из полученных данных, ФК торсемида при пероральном приёме у пациентов с СН не отличается от таковой у здоровых субъектов, за исключением увеличения $T_{1/2}$ и более высоких значений $AUC_{per\ os}$.

Gottlieb SS и соавт. [46] изучали ФК фуросемида и торсемида у 44 пациентов с СН III или IV ФК по NYHA. Пациентам с выраженными застойными явлениями давали либо фуросемид 20–400 мг, либо торасемид 10–160 мг. Авторы выявили незначительное увеличение многих фармакокинетических параметров фуросемида (например, C_{max} , T_{max} , $AUC_{per\ os}$ и Cl_{renal}), а также значительное увеличение C_{max} и T_{max} для торасемида. *Wargo KA и Banta WM* [46] в своём обзоре пришли к выводу, что у пациентов с ХСН торасемид и буметанид имеют более высокую абсорбцию при пероральном приёме, чем фуросемид, другие их фармакокинетические параметры изменяются в гораздо меньшей степени, чем у фуросемида. Основываясь на этих данных, авторы считают, что торсемид или буметанид, а не фуросемид следует рассматривать как терапию первой линии при лечении отёчного синдрома / застойных явлений у пациентов с СН.

Гидрохлоротиазид / Hydrochlorothiazide

Гидрохлоротиазид ингибирует активную реабсорбцию хлора в кортикальной части восходящей петли Генле. После перорального приёма он абсорбируется из ЖКТ на 60–80 %, а пиковые концентрации в плазме достигаются через 1,5–5 часов [14], продолжительность действия — от 8 до 12 часов. Более 95 % препарата выводится через почки в неизменённом виде [14]. У пациентов с СН фармакокинетика гидрохлоротиазида может изменяться: снижаются абсорбция из ЖКТ (21–37 % от принятой внутрь дозы) и почечный клиренс [44, 49]. Таким образом, полнота и скорость всасывания гидрохлоротиазида при его приёме внутрь могут быть крайне переменными, особенно у пациентов с тяжёлой ХСН, это может негативно сказаться на эффективности терапии.

В таблице 3 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики петлевых диуретиков у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [41–49].

**Сердечные гликозиды (дигоксин) /
Cardiac glycosides (Digoxin)**

Биодоступность дигоксина при приёме внутрь составляет 60–80 %. Инкапсулированный гелевый препарат имеет улучшенную биодоступность — примерно до 90–100 % [14]. $T_{1/2}$ дигоксина составляет 24–48 часов. Основной путь выведения — почками с мочой. При почечной недостаточности объём его распределения уменьшается (370 л против 510 л у здоровых людей), а $T_{1/2}$ удлиняется [14].

Данные о влиянии СН на абсорбцию и другие фармакокинетические параметры дигоксина противоречивы. В некоторых исследованиях [54, 55] не выявлено изменений абсорбции дигоксина у пациентов с СН, а в другом исследовании [56] у 2 пациентов с тяжёлой СН по сравнению с пациентами с более лёгкой степенью СН обнаружены клинически значимое увеличение времени достижения пиковой концентрации и снижение C_{max} в сыворотке крови. Вероятно, эти изменения обусловлены снижением скорости абсорбции дигоксина за счёт снижения перистальтики ЖКТ вследствие повышения симпатической активности, а также застойными явлениями в стенке кишечника и снижением кровотока в сосудах кишечника [58]. Дигоксин обладает вазоконстрикторными эффектами и может дополнительно снижать кровоток в сосудах брыжейки [59], что ещё больше снижает скорость его всасывания из просвета ЖКТ.

По данным одних исследований, $T_{1/2}$ и Cl_{renal} дигоксина у пациентов с СН не изменяются [54, 55], однако в другом исследовании [59] у пациентов с ФП и ХСН было выявлено увеличение равновесной концентрации дигоксина в сыворотке крови и снижение его почечного клиренса ($2,88 \pm 1,26$ против $4,26 \pm 2,16$ л/ч) по сравнению с пациентами с ФП, но сохранной насосной функцией сердца.

У большинства больных СН нет необходимости корректировать дозу дигоксина, однако при наличии нарушения функции почек его дозу необходимо уменьшить. В идеале, следует проводить регулярный мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови, что позволит избежать развития НР.

В таблице 4 систематизирована информация о потенциальных изменениях фармакокинетики дигоксина у пациентов с ХСН, полученная из открытых литературных источников [59–63].

Таблица 4

Исследования по изучению фармакокинетики дигоксина у пациентов с СН [59–63]

Table 4

Summary of studies of pharmacokinetics of digoxin in patients with heart failure [59–63]

ЛС / режим дозирования / путь введения	Исследуемая популяция	Заболевание почек/печени	F	C_{max}	C_{ss}	T_{max}	Vd	Cl	$T_{1/2}$	AUC
Дигоксин / 0,19 мг/сутки ⁻¹ / per os [60]	n=385, возраст 60 ± 13 лет, 207М/178Ж. Подгруппа с СН: n=77, NYHA и возраст н/д, 43М/34Ж	Да/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-19 %	н/д	н/д
Дигоксин / 0,21 мг/сутки ⁻¹ / per os [59]	n=10, NYHA н/д, возраст 76 ± 5 лет, М/Ж н/д; К: n=9, возраст 77 ± 11, М/Ж н/д	Да / нет данных	н/д	н/д	+40 %	н/д	н/д	-32 %	н/д	н/д
Дигоксин / н/д / per os [61]	n=106, возраст н/д, 43М/63Ж. Подгруппа с СН: n=14, NYHA, возраст и М/Ж н/д	Да/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	б/и	н/д	н/д
Дигоксин / 3,8 мкг/кг ⁻¹ /сутки ⁻¹ / per os [62]	n=94, возраст 74 ± 6 лет, 60М/34Ж. Подгруппа с СН: n=41, NYHA, возраст и М/Ж н/д	Нет / нет данных	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-6 %	н/д	н/д
Дигоксин / н/д / per os [63]	n=122, возраст 75 ± 8 лет. Подгруппа с СН: n, NYHA, возраст и М/Ж н/д	Да/нет	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-10 %	н/д	н/д

Примечания: б/и — без статистически значимых изменений; в/в — внутривенно; Ж — женщины; К — контроль (группа контроля); М — мужчины; н/д — нет данных; СН — сердечная недостаточность; AUC — area under curve (площадь под кривой); C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; Cl — клиренс; C_{ss} — равновесная концентрация в сыворотке крови; F — биодоступность; NYHA — New York Heart Association Functional Classification (функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца); T_{max} — время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови; $T_{1/2}$ — период полувыведения; Vd — объём распределения. Notes: б/и — no statistically significant changes; в/в — intravenously; Ж — women; К — control (control group); М — men; н/д — no data; СН — heart failure; AUC — area under curve; C_{max} — maximum concentration in blood serum; Cl — clearance, C_{ss} — equilibrium concentration in blood serum, F — bioavailability; NYHA — New York Heart Association Functional Classification; T_{max} — time to reach the maximum concentration in the blood serum; $T_{1/2}$ — half-life; Vd — volume of distribution.

Влияние сердечной недостаточности на фармакокинетику других лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / The effect of heart failure on the pharmacokinetics of other drugs used to treat diseases of the cardiovascular system

В клинических исследованиях [66–68] о влиянии СН на фармакокинетику *цибензолина*, *дизопирида* и *ибутилида* не было выявлено статистически значимых различий значений фармакокинетических параметров этих ЛС у пациентов с СН с сохранённой функцией почек и печени по сравнению с контрольной группой лиц [66–68]. Данные о влиянии СН на ФК *лидокаина*, *мексилетина* и *прокаинамида* противоречивы. С одной стороны, по данным ряда исследований [69–71], у пациентов с СН возможно значительное сокращение Vd (33 %), уменьшение Cl (от 36 до 37 %) и значительное удлинение $T_{1/2}$ (от +62 до +628 %) лидокаина [69–71]. В других исследованиях [69–71] каких-либо существенных различий в Vd и $T_{1/2}$ лидокаина у пациентов с СН по сравнению с контрольной группой не обнаружено [69–71]. По данным одного исследования [72], у пациентов с СН был значительно снижен Cl мексилетина (на 33 %), однако в другом исследовании [73] подобных изменений выявлено не было. В двух исследованиях у пациентов с СН обнаружено значительное снижение Cl прокаинамида (от 17 до 49 %), в одной публикации сообщалось о значительном увеличении (+114 %) $T_{1/2}$ прокаинамида, тогда как в других работах статистически значимых изменений фармакокинетических параметров прокаинамида у пациентов с СН не отмечено [74–75]. У пациентов с СН выявлено значительное увеличение T_{max} (+127 %) и значительное уменьшение Vd (32 %) и Cl (от 34 до 72 %) *хинидина* [76], увеличение Vd (+39 %) и Cl (+94 %) *никорандила* по сравнению с контрольной группой [77], снижение C_{max} (28 %), увеличение T_{max} (+72 %) и, в меньшей степени, $T_{1/2}$ (+29 %) — *изосорбида-5-мононитрата* [78], значительных изменений биодоступности или Cl *изосорбида динитрата* не обнаружено [79]. Фармакокинетические параметры БКК *нифедипина* и антагониста рецепторов эндотелина *бозентана* у пациентов СН не изменялись [80].

По сравнению с контрольной группой, у пациентов с СН был меньше Cl (58 %) и несколько более длительное $T_{1/2}$ (+21 %) *эноксимола* [81], наблюдались снижение Cl (от 26 до 56 %) *адреналина*, *норадреналина* и *изопреналина* и заметное увеличение стационарных (равновесных) концентраций (от +49 до +204 %) адреналина и норадреналина [82–84]. Фармакокинетика *левосимендана* у пациентов с СН не подвергалась значительным изменениям [85].

Влияние сердечной недостаточности на фармакокинетику лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний других органов и систем / The effect of heart failure on the pharmacokinetics of drugs used to treat diseases of other organs and systems

В литературе имеются данные исследований фармакокинетических параметров у пациентов с СН *теофиллина*, *толваттана*, *дабигатрана*, *кониваптана*, *дарбэпоэтина альфа*. В исследованиях по фармакокинетики теофиллина у пациентов с СН выявлено значительное снижение его Cl (от 25 до 69 %) [86] и увеличение (от +84 до +267 %) $T_{1/2}$ теофиллина [87, 88]. У пациентов с СН Vd и Cl толваттана были ниже (на 40–49 % и 42–55 % соответственно) по сравнению с контрольной группой. У пациентов с СН, принимавших дабигатран, отмечено небольшое, но при этом статистически значимое снижение его Cl (-7 %) и небольшое увеличение AUC (+7 %) [89]. Статистически значимых изменений фармакокинетики кониваптана и дарбэпоэтина альфа у пациентов с СН не выявлено [90].

Заключение / Conclusion

Таким образом, у пациентов с ХСН возможно изменение фармакокинетики многих ЛС, применяемых для лечения данной серьёзной и жизнеугрожающей нозологии. Индивидуальный подбор дозы и режима дозирования с учётом особенностей фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН будет способствовать повышению качества жизни и профилактике потенциальных НР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Участие авторов. Переверзев А. П. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Остроумова О. Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS

Переверзев Антон Павлович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN-код: 4842-3770

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

Остроумова Ольга Дмитриевна

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/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 профилактики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Pereverzev Anton P.

Corresponding author

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

SPIN code: 4842-3770

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

Ostroumova Olga D.

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MOH 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

Список литературы / References

1. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Pharmateca*. 2020;27(5):77–84. (In Russ).]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.77-84
2. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018:1399 p.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID 156. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations “Chronic heart failure”. 2020. ID 156. (In Russ).]. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 23.12.2021.
4. Facts & Comparison. Drug facts and comparisons. Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=12017462 (дата обращения: 29.12.2021).
5. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1980;20(6):409–52. doi: 10.2165/00003495-198020060-00001
6. Nishida M, Matsuo H, Sano H, Obata H, Yasuda H. Effect of captopril on congestive heart failure. *Jpn Circ J*. 1990;54(12):1497–502. doi: 10.1253/jcj.54.12_1497
7. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): disposition in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(3):357–62. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01991.x
8. Schwartz JB, Taylor A, Abernethy D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in congestive heart failure and patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(4):767–76. doi: 10.1097/00005344-198507000-00023
9. Singhvi SM, Duchin KL, Morrison RA et al. Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;25(1):9–15. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb03275.x
10. Kostis JB, Garland WT, Delaney C et al. Fosinopril: pharmacokinetics and pharmacodynamics in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(6):660–5. doi: 10.1016/0009-9236(95)90022-5
11. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med*. 1988;85(3B):25–30. doi: 10.1016/0002-9343(88)90346-4
12. Zestril (lisinopril) tablets [package insert]. Wilmington: AstraZeneca; 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019777s0761bl.pdf (дата обращения: 29.12.2021).
13. Gautam PC, Vargas E, Lye M. Pharmacokinetics of lisinopril (MK521) in healthy young and elderly subjects and in elderly patients with cardiac failure. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(11):929–31. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03130.x
14. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 15.10.2021).
15. Bellissant E, Giudicelli JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for perindoprilat regional haemodynamic effects in healthy volunteers and in congestive heart failure patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(1):25–33. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01410.x
16. Breslin E, Posvar E, Neub M et al. A pharmacodynamic and pharmacokinetic comparison of intravenous quinaprilat and oral quinapril. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(5):414–21. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb05028.x
17. Squire IB, Macfadyen RJ, Lees KR et al. Haemodynamic response and pharmacokinetics after the first dose of quinapril in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(2):117–23. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04334.x
18. Begg EJ, Robson RA, Ikram H et al. The pharmacokinetics of quinapril and quinaprilat in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):302–4. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04280.x
19. Eckert HG, Badian MJ, Gantz D et al. Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498) in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*. 1984;34(10B):1435–47.
20. Kondo K, Ohashi K, Saruta T et al. Tolerability, pharmacodynamics and -kinetics of Hoe 498 after multiple administration of 5 mg for 15 days in healthy male subjects. *Jpn Pharmacol Ther*. 1986;14(2):803–23.
21. Anpo Y, Mori S, Yokoi H et al. Pharmacokinetics of candesartan cilexetil (TCV-116) in patients with chronic heart failure. *J N Remedies Clin*. 1996;45(9):1662–8.
22. Aoi W. Pharmacokinetics study of angiotensin II receptor antagonist (TCV-116) in elderly patients in hypertension [in Japanese]. *Rinsho Iyaku*. 1996;12(11):2429–41.
23. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB et al. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(6):641–9. doi: 10.1016/0009-9236(95)90020-9
24. Lo MW, Toh J, Emmert SE et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral losartan in patients with heart failure. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(6):525–32. doi: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb05790.x

25. De Leon Diaz de Leon, Edgar & Almendra-Pegueros, Rafael & Gonzalez-Correa, Ja & Tejerina, Teresa & Medina, Úrsula & Gordillo-Moscoco, Antonio. Factors associated to therapeutic failure of losartan in patients with heart failure. pharmacokinetic model. *The FASEB Journal*. 2019. https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.680.10 (дата обращения: 29.12.2021). doi: 10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.680.10
26. Brookman LJ, Rolan PE, Benjamin IS et al. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(3):272–8. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90029-1
27. Prasad PP, Yeh CM, Gurrieri P et al. Pharmacokinetics of multiple doses of valsartan in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(5):801–7. doi: 10.1097/00005344-200211000-00018
28. Cyong J-C, Uebaba K. Phase I study of angiotensin II receptor antagonist, CGP 48933 (valsartan)-multiple administration study. *Rinsho Iyaku*. 1998;14(10):1727–43.
29. Leopold G, Gabst J, Ungethum W, Buhring KU. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(8):616–21. doi: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x
30. Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Velickovic-Radovanovic R, et al. Population pharmacokinetics of bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):859–65. doi: 10.1007/s00228-012-1427-y
31. Tenero D, Boike S, Boyle D, et al. Steady-state pharmacokinetics of carvedilol and its enantiomers in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(8):844–53. doi: 10.1177/00912700022009576
32. Nikolic VN, Jankovic SM, Velickovic-Radovanovic R, et al. Population pharmacokinetics of carvedilol in patients with congestive heart failure. *J Pharm Sci*. 2013;102(8):2851–8. doi: 10.1002/jps.23626
33. Horiuchi I, Nozawa T, Fujii N, et al. Pharmacokinetics of R- and S-Carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(5):976–80. doi: 10.1248/bpb.31.976
34. Saito M, Kawana J, Ohno T, et al. Population pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(8):1378–84. doi: 10.1248/bpb.33.1378
35. Taguchi M, Nozawa T, Mizumaki K, et al. Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of metoprolol in routinely treated Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(10):1642–8. doi: 10.1248/bpb.27.1642
36. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J*. 2002;143(5):916–22. doi: 10.1067/mhj.2002.121265
37. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, et al. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63(5):575–82. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02796.x
38. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492
39. Cook CS, Berry LM, Bible RH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]eplerenone after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(11):1448–55.
40. Ravis WR, Reid S, Sica DA, Tolbert DS. Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(7):810–21.
41. Pitt B, Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(1):5–9. doi: 10.1177/2040622311429891
42. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int*. 1984;26(2):183–9. doi: 10.1038/ki.1984.153
43. Brater DC, Seiwel R, Anderson S, et al. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int*. 1982;22(2):171–6. doi: 10.1038/ki.1982.149
44. Andreasen F, Mikkelsen E. Distribution, elimination and effect of furosemide in normal subjects and in patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12(1):15–22. doi: 10.1007/BF00561400
45. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102(3):314–8. doi: 10.7326/0003-4819-102-3-314
46. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D, et al. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *Am J Med*. 1998;104(6):533–8. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00111-9
47. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(6):601–9. doi: 10.1016/0009-9236(95)90222-8
48. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12(4):297–303. doi: 10.1007/BF00607430
49. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7(6):579–83. doi: 10.1111/j.1365-2125.1979.tb04646.x
50. Murray MD, Haag KM, Black PK, et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):98–106.
51. Williams PE, Brown AN, Rajaguru S, et al. The pharmacokinetics and bioavailability of cilazapril in normal man. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27 Suppl 2(Suppl 2):181S–188S.
52. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1836–47. doi: 10.1345/aph.1M177
53. Applefeld MM, Adir J, Crouthamel WG, Roffman DS. Digoxin pharmacokinetics in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(2):114–20. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb01760.x
54. Ohnhaus EE, Vozeh S, Nuesch E. Absorption of digoxin in severe right heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(2):115–20. doi: 10.1007/BF00609874
55. Oliver GC, Taxman R, Frederickson R. Influence of congestive heart failure on digoxin level. *Proceedings of in Symposium on Digitalis*. 1973:336–47.
56. Braunwald W. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. W.B. Saunders Company; 1984:648.
57. Ther L, Winne D. Drug absorption. *Annu Rev Pharmacol*. 1971;11:57–70. doi: 10.1146/annurev.pa.11.040171.000421
58. Naafs MAB, van der Hoek C, van Duin S, et al. Decreased renal clearance of digoxin in chronic congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(3):249–52. doi: 10.1007/BF00543318
59. Korhonen UR, Jounela AJ, Pakarinen AJ, et al. Pharmacokinetics of digoxin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1979;44(6):1190–4. doi: 10.1016/0002-9149(79)90187-5
60. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, et al. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(2):92–100. doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04766.x
61. Yukawa E, Suematu F, Yukawa M, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients: a 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(10):773–81. doi: 10.2165/00003088-200140100-00005
62. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, et al. Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy: a population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling. *Drugs Aging*. 2011;28(10):831–41. doi: 10.2165/11594230-000000000-00000
63. Massarella JW, Silvestri T, DeGrazia F, et al. Effect of congestive heart failure on the pharmacokinetics of cibenzone. *J Clin Pharmacol*. 1987;27(3):187–92.
64. Bonde J, Angelo HR, Bodtker S, et al. Kinetics of disopyramide after intravenous infusion to patients with myocardial infarction and heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1985;56(4):278–82. doi: 10.1111/j.1600-0773.1985.tb01290.x
65. Tisdale JE, Overholser BR, Sowinski KM, et al. Pharmacokinetics of ibutilide in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1461–70. doi: 10.1592/phco.28.12.1461
66. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med*. 1973;78(4):499–508. doi: 10.7326/0003-4819-78-4-499
67. Prescott LF, Adjepon-Yamoah KK, Talbot RG. Impaired lignocaine metabolism in patients with myocardial infarction and cardiac failure. *Br Med J*. 1976;1(6015):939–41. doi: 10.1136/bmj.1.6015.939
68. Cusson J, Nattel S, Matthews C, et al. Age-dependent lidocaine disposition in patients with acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(4):381–6. doi: 10.1038/clpt.1985.58
69. Kobayashi M, Fukumoto K, Ueno K. Effect of congestive heart failure on mexiletine pharmacokinetics in a Japanese population. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(11):2267–9. doi: 10.1248/bpb.29.2267

73. Vozeh S, Katz G, Steiner V, Follath F. Population pharmacokinetic parameters in patients treated with oral mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(5):445–51. doi: 10.1007/BF00605996
74. du Souich P, Erill S. Metabolism of procainamide in patients with chronic heart failure, chronic respiratory failure and chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;14(1):21–7. doi: 10.1007/BF00560254
75. Reidenberg MM, James M, Dring LG. The rate of procaine hydrolysis in serum of normal subjects and diseased patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1972;13(2):279–84. doi: 10.1002/cpt1972132279
76. Crouthamel WG. The effect of congestive heart failure on quinidine pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1975;90(3):335–9. doi: 10.1016/0002-8703(75)90322-1
77. Iida S, Kinoshita H, Holford NH. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of nicorandil in the treatment of acute heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(3):352–65. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03257.x
78. Meissner A, Petersenn S, Heidemann HT, et al. Pharmacokinetics of oral isosorbide-5-mononitrate in patients with ischemic heart failure. *Klin Wochenschr.* 1991;69(5):213–9. doi: 10.1007/BF01646943
79. Fung HL, Ruggirello D, Stone JA, Parker JO. Effects of disease, route of administration, cigarette smoking, food intake on the pharmacokinetics and circulatory effects of isosorbide dinitrate. *Z Kardiol.* 1983;72 Suppl. 3:5–10.
80. Chen DG, Feng QR, Wang ZQ, Chen K. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nifedipine in patients with congestive heart failure. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1989;10(3):233–8.
81. Lima JJ, Leier CV, Holtz L, et al. Oral enoximone pharmacokinetics in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(9):654–60. doi: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb03083.x
82. Kaye DM, Lefkovits J, Cox H, et al. Regional epinephrine kinetics in human heart failure: evidence for extra-adrenal, nonneural release. *Am J Physiol.* 1995;269(1 Pt 2):H182–8. doi: 10.1152/ajpheart.1995.269.1.H182
83. Stylos L, Parilak L, Green MH, et al. Compartmental analysis of norepinephrine kinetics in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;75(4):299–301. doi: 10.1016/0002-9149(95)80045-t
84. Leuenberger U, Kenney G, Davis D, et al. Comparison of norepinephrine and isoproterenol clearance in congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1992;263(1 Pt 2):H56–60. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.1.H56
85. Sandell EP, Hayha M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26 Suppl 1:S57–62.
86. Powell JR, Vozeh S, Hopewell P, et al. Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(2):229–38. doi: 10.1164/arrd.1978.118.2.229
87. Kuntz HD, Straub H, May B. Theophylline elimination in congestive heart failure. *Klin Wochenschr.* 1983;61(21):1105–6. doi: 10.1007/BF01496473
88. Cuzzolin L, Schinella M, Tellini U, et al. The effect of sex and cardiac failure on the pharmacokinetics of a slow-release theophylline formulation in the elderly. *Pharmacol Res.* 1990;22 Suppl 1:137–8. doi: 10.1016/1043-6618(90)90846-6
89. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011;9(11):2168–75.
90. Mao ZL, Stalker D, Keirns J. Pharmacokinetics of conivaptan hydrochloride, a vasopressin V(1A)/V(2)-receptor antagonist, in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia and with or without congestive heart failure from a prospective, 4-day open-label study. *Clin Ther.* 2009;31(7):1542–50. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.011

Анализ эффективности использования финансовых средств при закупках лекарственных препаратов для государственных нужд

Малаев М. Г.

Аннотация. Применение разных методов анализа закупок лекарственных препаратов для государственных нужд позволило выявить чрезмерность ассортимента лекарственных препаратов, включаемых в государственные контракты, а также низкую эффективность использования финансовых средств.

Ключевые слова: государственные закупки; эффективность; государственное финансирование

Для цитирования:

Малаев М. Г. Анализ эффективности использования финансовых средств при закупках лекарственных препаратов для государственных нужд. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):75-79. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-75-79>

Поступила: 19 октября 2021 г. **Принята:** 30 октября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Analysis of the effectiveness of the use of financial resources in the procurement of pharmaceuticals for state needs Malaev MG

Abstract. The use of different methods for analyzing the procurement of drugs for state needs made it possible to reveal the excessive range of drugs included in state contracts, as well as the low efficiency of the use of funds.

Keywords: state procurements; efficiency; government funding

For citation:

Malaev MG. Analysis of the effectiveness of the use of financial resources in the procurement of pharmaceuticals for state needs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):75-79. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-75-79>

Received: October 19, 2021. **Accepted:** October 30, 2021. **Published:** December 24, 2021

Оказание медицинской помощи заболевшим гражданам в большинстве случаев требует применения лекарственных препаратов. В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — закон № 323-ФЗ) медицинская помощь в плановом порядке должна оказываться с учётом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основе клинических рекомендаций, разрабатываемых и утверждаемых медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации (пункт 15 статья 37 закона № 323-ФЗ).

Оказание государственной социальной помощи отдельным категориям граждан в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 года № 178-ФЗ предусматривает обеспечение граждан по рецептам, оформленным врачами, при лечении в амбулаторных условиях лекарственными препаратами для медицинского применения в соответствии со стандартами ме-

дицинской помощи (статья 6.2). Регионы имеют право сформировать свой перечень лекарственных препаратов, отпускаемых при амбулаторном лечении гражданам из числа отдельных категорий, но в ассортименте не меньше ассортимента, включённого в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее — перечень ЖНВЛП). Перечень ЖНВЛП утверждается Правительством Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи производится по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии (статья 81 закона № 323-ФЗ).

Государством гарантируется также оказание медицинской помощи с обеспечением лекарственными препаратами, входящими в Национальный календарь прививок (приказ Минздрава от 21.03.2014 г. № 125н), в постановление Правительства РФ от 27.12.2012 г. № 1438 «О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и противовирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С, а также о реализации

мероприятий по профилактике ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С», в постановление Правительства РФ от 26.11.2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта — Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

Расходы на приобретение лекарственных препаратов, необходимых для выполнения государственных обязательств, производятся за счёт бюджетных средств и средств государственных внебюджетных фондов.

С целью изучения эффективности использования финансовых средств, направляемых на оплату стоимости лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты, проведён анализ данных, размещённых в Единой информационной системе в сфере закупок для государственных нужд (<http://zakupki.gov.ru>). Полученные результаты представлены в табл. 1.

По сравнению с аналогичным периодом прошлого года можно отметить, как в абсолютных, так и в относительных цифрах, значительное увеличение стоимости лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП (с 9,9 до 17,2 %), а также не входящих в стандарты медицинской помощи (с 32,1 до 46,5 %). В результате этого удельный вес стоимости лекарственных препаратов, не входящих в утверждённую Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, но включённых в государственные контракты, увеличился с 34,8 до 49,4 % от общей стоимости лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты.

Однако постановлениями Правительства и приказом Минздрава России некоторые лекарственные препараты были включены в дополнительно утверждённые перечни. С учётом этого удельный вес стоимости лекарственных препаратов, не гарантированных государством для использования при оказании медицинской помощи, несколько снизился (в 2020 году с 34,8 до 32,7 %, а в 2021 году уменьшился с 49,4 до 41,6 % от общей стоимости лекарственных препаратов). Однако, несмотря на учёт сделанных дополнений, всё равно в 2021 году отмечается рост удельного веса стоимости лекарственных препаратов, не входящих в Программу государственных гарантий, с 32,7 до 41,6 % от общей стоимости лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты.

Часть лекарственных препаратов, не входящих ни в какие утверждённые перечни, была включена в госу-

дарственные контракты по решениям врачебных комиссий, а также по распоряжениям руководителей государственных органов исполнительной власти для оказания медицинской помощи с целью предупреждения чрезвычайной ситуации в связи с пандемией COVID-19. В этих случаях нецелесообразно применение конкурентных способов определения поставщика лекарственных препаратов, требующих больших затрат времени. Однако значительная часть лекарственных препаратов (в 2020 году — 30,7 %, а в 2021 году — 37,9 % от стоимости всех лекарственных препаратов), не входящих в перечень ЖНВЛП или в стандарты медицинской помощи, всё равно приобреталась с использованием объявления аукционов, т. к. в этом случае не требуется наличия соответствующих решений врачебных комиссий. Вполне закономерно, что на участие в большей части таких аукционов поступала заявка от единственного участника. В результате этого аукцион признавался несостоявшимся, а контракт подписывался по объявленной начальной (максимальной) цене.

В 2021 году по сравнению с предыдущим годом отмечается значительное (на 33,8 %) увеличение стоимости включённых в государственные контракты лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, т. е. не разрешённых к медицинскому применению на территории Российской Федерации. Данные о способах размещения заказов на поставку лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Российской Федерации, представлены в табл. 2 и 3.

Лекарственные препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации, могут приобретаться для оказания медицинской помощи у фармацевтических организаций, получивших разрешение на ввоз для конкретных пациентов строго ограниченной партии этих лекарственных препаратов в соответствии с положениями Федерального закона от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Понятно, что лекарственные препараты, отсутствующие на фармацевтическом рынке страны, никак не могут закупаться в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», а там более на аукционах или по запросу предложений. Метод запроса котировок вообще применяется только при торговле акциями на специализированных биржах, а не для приобретения лекарственных препаратов.

С целью комплексной оценки закупок лекарственных препаратов для государственных нужд проведён рейтинговый анализ, результаты которого приведены в табл. 4.

В 2021 году среди наименований, входящих в ТОП-15, появилось 6 новых МНН, в том числе 2 МНН лекарственных препаратов, которые не входят в Программу государственных гарантий, т. к. они не вошли в стандарты медицинской помощи. По сравнению с прошлым

годом удельный вес стоимости лекарственных препаратов, не входящих в Программу государственных гарантий, но входящих в ТОП-15, увеличился с 8,7 до 9,6 % от общей стоимости всех лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты.

Наиболее известным инструментом, позволяющим дать оценку эффективности использования материальных и финансовых ресурсов, является ABC-анализ, результаты которого представлены в табл. 5 и 6.

Необходимо обратить внимание на то, что относительно небольшой ассортимент лекарственных препаратов из группы «А», т. е. не входящих в программы государственных гарантий (3,1 % в 2020 году и 3,6 % от общего ассортимента в 2021 году), сопровождается значительными финансовыми расходами (24,5 % в 2020 году и 33,2 % от общих расходов в 2021 году).

Для реализации программ государственных гарантий по оказанию медицинской помощи подавляющему большинству граждан, как в стационарных, так и в амбулаторно-поликлинических условиях, оказалось достаточно ассортимента лекарствен-

ных препаратов в количестве 619 МНН (в прошлом году — 625 МНН). Этот ассортимент составил 27,8 % (в прошлом году — 29,5 %) от общего ассортимента лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты за 9 месяцев 2021 года. Расходы на обеспечение этого ассортимента лекарственных препаратов составили всего 58,4 % (в прошлом году 67,4 %) от общей стоимости всех лекарственных препаратов, включённых в государственные контракты.

Таким образом, разные методы, применённые для проведения анализа закупок лекарственных препаратов для государственных нужд, выявляют чрезмерность ассортимента лекарственных препаратов, включаемых в государственные контракты, а также низкую эффективность использования финансовых средств. Данное явление является следствием как отсутствия на государственном уровне системы управления лекарственным обеспечением медицинской помощи, оказываемой гражданам по программам государственных гарантий, так и неэффективностью используемых методов контроля над расходом бюджетных средств.

Таблица 1

Основные показатели, характеризующие закупки лекарственных препаратов для государственных нужд

Table 1

Main indicators characterizing the procurement of pharmaceuticals for state needs

Параметр	9 мес. 2020 года	9 мес. 2021 года
Кол-во организаций, заключивших контракты	5 474	5 163
Всего контрактов	223 835	220 655
Кол-во строк (торговых позиций ЛП, включённых в контракты)	727 478	676 157
Кол-во МНН лекарственных препаратов (с учётом замещающих МНН названий)	2 163	2 304
Суммарная стоимость ЛП, включённых в контракты (тыс. руб.)	386 947 804,3	400 713 108,9
входят в перечень ЖНВЛП (тыс. руб.)	348 799 829,6	331 727 204,5
не входят в перечень ЖНВЛП (тыс. руб.)	38 147 974,8	68 985 904,4
% от стоимости всех лекарственных препаратов	9,9 %	17,2 %
входят в стандарты медицинской помощи (тыс. руб.)	262 800 244,4	214 196 793,5
не входят в стандарты медицинской помощи (тыс. руб.)	124 147 559,9	186 516 315,5
% от стоимости всех лекарственных препаратов	32,1 %	46,5 %
входят в Программу госгарантий (без дополнений) (тыс. руб.)	252 475 375,1	202 601 131,9
всего не входят (тыс. руб.)	134 472 429,3	198 111 977,0
% от стоимости всех лекарственных препаратов	34,8 %	49,4 %
входят в Программу госгарантий с учётом дополнений, внесённых постановлениями Правительства РФ (тыс. руб.)	260 370 863,9	234 008 652,2
не входят в ППГ с дополнениями (тыс. руб.)	126 576 940,5	166 704 456,8
Удельный вес стоимости лекарственных препаратов, не входящих в программы госгарантий	32,7 %	41,6 %
в т. ч. включённых в контракты без решения врачебной комиссии (тыс. руб.)	118 653 972,2	151 800 706,8
% от стоимости всех лекарственных препаратов	30,7 %	37,9 %
из них по несостоявшимся аукционам (единственная заявка) (тыс. руб.)	102 296 449,1	135 994 158,6
Суммарная стоимость ЛП, не имеющих регистрации в Государственном реестре лекарственных средств (тыс. руб.)	1 106 804,7	1 481 102,4
% от стоимости всех лекарственных препаратов	0,29 %	0,37 %

Таблица 2

Данные о способах размещения заказов на поставку лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Российской Федерации (9 месяцев 2020 года)

Table 2

Data on the methods of placing orders for the supply of medicinal products not registered in the Russian Federation (9 months of 2020)

Способ размещения заказа	Кол-во контрактов		Сумма, тыс. руб.	
	абс.	%	абс.	%
Электронный аукцион	160	49,2	936 178,0	84,6
Запрос котировок	1	0,3	225,0	0,02
Запрос предложений	73	22,5	137 377,6	12,4
Закупка у единственного поставщика	91	28,0	33 024,0	3,0
ИТОГО	325	100	1 106 804,7	100

Таблица 3

Данные о способах размещения заказов на поставку лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Российской Федерации (9 месяцев 2021 года)

Table 3

Data on the methods of placing orders for the supply of medicines not registered in the Russian Federation (9 months of 2021)

Способ размещения заказа	Кол-во контрактов		Сумма, тыс. руб.	
	абс.	%	абс.	%
Электронный аукцион	204	39,3	754 044,3	50,9
Запрос предложений	162	31,2	583 101,0	39,4
Закупка у единственного поставщика	153	29,5	143 957,2	9,7
ИТОГО	519	100	1 481 102,4	100

Таблица 4

Рейтинговый анализ стоимости лекарственных препаратов (ТОП-15), включённых в контракты

Table 4

Rating analysis of the cost of drugs (TOP-15) included in contracts

ТОП-15	Международные непатентованные наименования	Входит в ПГГ на 2020 г. (с доп.)	% от общей стоимости	Международные непатентованные наименования	% от общей стоимости	Входит в ПГГ на 2021 г. (с доп.)
1	Леналидомид	да	4,7	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	3,6	да
2	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	да	2,9	Пембролизумаб	2,9	нет
3	Ниволумаб	нет	2,6	Ниволумаб	2,5	нет
4	Пембролизумаб	нет	2,3	Экулизумаб	2,1	да
5	Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций	да	2,3	Нусинерсен	1,8	нет
6	Нусинерсен	нет	1,6	Фавипиравир	1,7	да
7	Бевализумаб	да	1,5	Ривароксабан	1,7	да
8	Фавипиравир	да	1,4	Олокизумаб	1,6	да
9	Инсулин гларгин	да	1,2	Ритуксимаб	1,3	да
10	Ривароксабан	да	1,2	Рисдиплам	1,3	нет
11	Долутегравир	да	1,2	Бевализумаб	1,2	да
12	Пертузумаб	нет	1,1	Левилимаб	1,2	да
13	Трастузумаб	да	1,1	Энзалутамид	1,1	да
14	Ритуксимаб	да	1,0	Инсулин гларгин	1,1	да
15	Трастузумаб эмтанзин	нет	1,0	Пертузумаб	1,1	нет

Таблица 5

Результаты ABC-анализа использования финансовых средств на закупку лекарственных препаратов (9 месяцев 2020 г.)

Table 5

Results of ABC analysis of the use of funds for the procurement of medicines (9 months of 2020)

Группы по уровню стоимости лекарственных препаратов	Параметры	Количество МНН		Стоимость лекарственных препаратов, тыс. руб.	
		абс.	%	абс.	%
А (более 80 % от общей суммы)	всего по группе	180	8,5	309 314 034,84	79,9
	входят в ПГГ с дополнениями	114	5,4	214 702 598,21	55,5
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	66	3,1	94 611 436,63	24,5
В (15 % от общей суммы)	всего по группе	259	12,2	58 186 194,57	15,0
	входят в ПГГ с дополнениями	162	7,7	36 620 769,09	9,5
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	97	4,6	21 565 425,48	5,6
С (5 % от общей суммы)	всего по группе	1 677	79,3	19 447 574,93	5,0
	входят в ПГГ с дополнениями	349	16,5	9 460 012,59	2,4
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	1 328	62,8	9 987 562,34	2,6
Общий итог	всего по группам	2 116	100	386 947 804,35	100
	входят в ПГГ с дополнениями	625	29,5	260 783 379,89	67,4
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	1 491	70,5	126 164 424,46	32,6

Таблица 6

Результаты ABC-анализа использования финансовых средств на закупку лекарственных препаратов (9 месяцев 2021 г.)

Table 6

Results of ABC analysis of the use of funds for the purchase of medicines (9 months of 2021)

Группы по уровню стоимости лекарственных препаратов	Параметры	Количество МНН		Стоимость лекарственных препаратов, тыс. руб.	
		абс.	%	абс.	%
А (более 80 % от общей суммы)	всего по группе	183	8,2	320 476 554,3	80,0
	входят в ПГГ с дополнениями	102	4,6	187 571 006,3	46,8
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	81	3,6	132 905 548,0	33,2
В (15 % от общей суммы)	всего по группе	257	11,6	60 262 482,7	15,0
	входят в ПГГ с дополнениями	153	6,9	36 176 077,3	9,0
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	104	4,7	24 086 405,4	6,0
С (5 % от общей суммы)	всего по группе	1 784	80,2	19 974 071,9	5,0
	входят в ПГГ с дополнениями	364	16,4	10 288 006,6	2,6
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	1 420	63,8	9 686 065,3	2,4
Общий итог	всего по группам	2 224	100	400 713 108,9	100
	входят в ПГГ с дополнениями	619	27,8	234 035 090,1	58,4
	в т. ч. не входят в ПГГ с дополнениями	1 605	72,2	166 678 018,8	41,6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTORS

Малаев Михаил Георгиевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: formular-mal@yandex.ru
к. м. н., Москва, Россия

Malaev Mikhail G.
Corresponding author
e-mail: formular-mal@yandex.ru
Cand. Sci. Med., Moscow, Russia

Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге

Курьлев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Введение.* К настоящему моменту в мире зарегистрировано и используется 20 вакцин от COVID-19, три из них разработаны в Российской Федерации. Результаты клинических исследований отечественной вакцины «Спутник V» были опубликованы в международном журнале The Lancet. Несмотря на широкое применение, публикаций данных об эффективности российских вакцин в реальной практике не так много. В начале августа 2021 года Комитет по здравоохранению в Санкт-Петербурге представил в открытых источниках данные о количестве лиц, заболевших COVID-19 после вакцинации. *Цель.* Оценить эффективность вакцинации от COVID-19 по данным реальной клинической практики. *Материалы и методы.* Источником данных послужили сведения о количестве лиц, вакцинированных в Санкт-Петербурге, а также заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021. *Результаты.* Риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, прошедших полный курс (2 введения) вакцинации, в 6,0–7,0 раз ниже (95 % ДИ: 6,34–7,24) по сравнению с группой пациентов, не прошедших полный курс (2 введения) вакцинации от COVID-19. *Выводы.* Вакцинация от COVID-19 является эффективным способом снижения риска заболевания.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; COVID-19; вакцина; анализ эффективности

Для цитирования:

Курьлев А. А., Журавков А. А., Колбин А. С. Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге. *Качественная клиническая практика.* 2021;(4):80-84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-80-84>

Поступила: 10 декабря 2021 г. **Принята:** 11 декабря 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS

FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. *Introduction.* To date, 20 COVID-19 vaccines have been registered and used in the world, three of them have been developed in the Russian Federation. The results of clinical studies of the domestic vaccine «Sputnik V» were published in the international journal «The Lancet». However, there are not so many publications on the effectiveness of Russian vaccines in real practice, mainly from Argentina. At the beginning of August 2021, the Health Committee in St. Petersburg published data on the number of people who became ill with COVID-19 after vaccination in open sources. *Aim.* To evaluate the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real world data. *Materials and methods.* The data source was information on the number of persons, the number of persons vaccinated in St. Petersburg, as well as those who became ill after vaccination, as of 07/23/2021. *Results.* The risk of developing a new coronavirus infection among patients who have passed the full course (2 injections) of vaccination is 6.0–7.0 times lower (95 % CI: 6.34–7.24) compared with the group of patients who have not passed the full course (2 injections) of vaccination against COVID-19. *Conclusions.* Vaccination against COVID-19 is an effective way to reduce the risk of disease.

Keywords: real-world data; COVID-19; vaccine; effectiveness analysis

For citation:

Kurylev AA, Zhuravkov AA, Kolbin AS. Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(4):80-84. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-80-84>

Received: December 10, 2021. **Accepted:** December 11, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом для систем здравоохранения по всему миру. Уже 11 марта 2020 года, всего через три месяца после первых случаев заражения, COVID-19 обрёл

статус пандемии [1]. В кратчайшие сроки было возвращено множество исследований, направленных на поиск эффективного лечения; на данный момент количество таких исследований превышает 3000 [2]. Однако, несмотря на все приложенные усилия мирового медицинского сообщества, как и в случае с другими

острыми вирусными заболеваниями, эффективной этиотропной терапии не разработано и по сей день.

Не менее важной задачей с самого начала пандемии стала разработка эффективной и безопасной вакцины. Вакцинация уже давно зарекомендовала себя как высокоэффективное средство борьбы с вирусными инфекциями. Кроме того, вакцинация имеет экономические преимущества, так как предотвращает длительное и дорогостоящее лечение болезни. Так, согласно исследованию 2014 года, 1 доллар, потраченный на вакцинацию, экономит от 10 до 27 долларов расходов [3]. В условиях отсутствия эффективного лечения и невозможности контролировать инфекцию, множество стран проявило высокую заинтересованность в разработке собственной вакцины. Стоит отметить, что создание безопасной и эффективной вакцины ранее занимало в среднем от 10 лет, однако в условиях пандемии были предприняты все возможные меры по ускорению этого процесса. Как следствие, разработка вакцин приняла беспрецедентные масштабы: по состоянию на 17 сентября 2021 года в мире зарегистрировано для применения 20 вакцин, в клинических исследованиях принимают участие 97 вакцин и ещё 224 находятся на стадии разработки [4, 5].

Российская Федерация не осталась в стороне, и уже к середине 2020 г. в разработке находились три отечественные вакцины: «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») на базе аденовирусного вектора, пептидная вакцина «ЭпиВакКорона» и инактивированная вакцина «КовиВак». Благодаря усилиям учёных и тесному сотрудничеству с регуляторными органами, в кратчайшие сроки было проведено увенчавшееся успехом клиническое испытание I/II фазы вакцины «Гам-КОВИД-Вак», на основании которого была зарегистрирована первая в мире вакцина для профилактики COVID-19 для массового применения [6, 7]. Результаты данного исследования, а впоследствии и исследования III фазы были опубликованы в авторитетном международном медицинском журнале *The Lancet*. Другие отечественные вакцины — «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» — были зарегистрированы Министерством здравоохранения по результатам клинических исследований I/II фазы и на данный момент активно используются в иммунизации граждан России.

Совершенно ясно, что несколько, пусть хорошо спланированных и проведённых, рандомизированных клинических исследований (РКИ) не дают полноценной информации об эффективности вакцины в условиях реальной клинической практики [8]. Необходимым является постоянный, периодический анализ рутинного применения препарата, как минимум в первые пострегистрационные годы. Нами были проанализированы данные, опубликованные Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга от 28 июля 2021 года, о количестве лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией после вакцинации, по состоянию на 23 июля 2021 года.

Цель / Aim

Оценить эффективность вакцинации от COVID-19 по данным реальной клинической практики в городе Санкт-Петербурге.

Материалы и методы / Materials and methods

Источником данных для анализа послужили опубликованные в открытом источнике сведения Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга о количестве лиц, заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021 (по данным, представленным технической поддержкой ЕГИСЗ) (табл. 1) [9].

При расчётах учитывали только сведения о количестве лиц, прошедших два этапа вакцинации, а также сведения о численности населения Санкт-Петербурга, которая, по данным Росстата на 01.01.2020 года, составила 5 398 064 чел. [10].

Данные по количеству лиц, вакцинированных от COVID-19, заболевших новой коронавирусной инфекцией, объединяли в четырёхпольные таблицы, статистическую достоверность различий в группах рассчитывали методом хи-квадрат, с учётом поправки Йетса [11] с использованием калькуляторов открытого доступа [12] и представляли в виде отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) с расчётом соответствующих 95 % доверительных интервалов (ДИ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Результаты расчётов, основанные на данных, представленных Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга, и сведениях о численности населения Санкт-Петербурга, приведены в табл. 2.

Результаты расчёта ОШ и ОР развития заболевания в группе лиц, не прошедших 2 этапа вакцинации, к группе лиц, прошедших 2 этапа вакцинации, приведены в табл. 3.

Таким образом, риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, не прошедших 2 этапа вакцинации, в 6,0–7,0 раз выше по сравнению с группой пациентов, прошедших 2 этапа вакцинации от COVID-19.

Обсуждение / Discussion

Даже в условиях пандемии требуются убедительные доказательства эффективности лекарственного средства, тем более вакцины, от которой зависит дальнейшая эпидемиологическая обстановка в мире. РКИ являются важным инструментом в получении таких доказательств, но, несмотря на все свои преимущества, полученные в них данные нельзя в полной мере экстраполировать на общую популяцию людей.

Таблица 1

Сведения Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга о количестве лиц, заболевших после вакцинации, по данным на 23.07.2021 (по данным, представленным технической поддержкой ЕГИСЗ) [9]

Table 1

Information from the St. Petersburg Health Committee on the number of people who became ill after vaccination, as of 07/23/2021 (according to data provided by the technical support of the EGISZ) [9]

Наименование препарата	Привито первым компонентом вакцины, чел.	Закончили цикл вакцинации (привиты вторым компонентом), чел.	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 после 1-го этапа вакцинации (U07.1 и U07.2)	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 после 2-го этапа вакцинации (U07.1 и U07.2)
«Гам-КОВИД-Вак». Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2	1 178 266	819 768	6 405	13 466
«ЭпиВакКорона». Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19	21 943	16 269	351	988
«КовиВак». Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная	27 287	24 601	317	218
ИТОГО:	1 227 496	860 638	7 073	14 672

Таблица 2

Результаты расчётов, основанные на данных, представленных Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга, и сведениях о численности населения Санкт-Петербурга

Table 2

Calculation results based on data provided by the St. Petersburg Health Committee and information on the population of St. Petersburg

Показатели	Кол-во лиц, заболевших COVID-19 (U07.1 и U07.2)	Кол-во лиц, не заболевших COVID-19 (U07.1 и U07.2)	Всего
Число лиц, прошедших 2 этапа вакцинации	14 672	845 966	860 638
Число лиц, не прошедших 2 этапа вакцинации	498 567	4 038 859	4 537 426
Всего	513 239	4 884 825	5 398 064

Примечания: зелёным цветом выделены сведения, представленные Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга [9]; синим цветом выделены сведения Федеральной службы государственной статистики [10]; жёлтым — расчётные значения.

Notes: Information provided by the St. Petersburg Health Committee is highlighted in green [9]; information from the Federal State Statistics Service is highlighted in blue [10]; calculated values are highlighted in yellow.

Таблица 3

Результаты расчёта отношения шансов и отношения рисков, 95 % ДИ

Table 3

Results of calculation of odds ratio and risk ratio, 95 % CI

	Значение	95 % ДИ	p^*
Отношение рисков	6,45	6,34–6,55	< 0,0001
Отношение шансов	7,12	7,00–7,24	< 0,0001

Примечание: * — по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса.

Note: * — according to the Chi-square criterion with the Yates correction.

В этом плане помогает анализ данных рутинного применения препарата.

Промежуточные результаты РКИ эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» были опубликованы 2 февраля 2021 в журнале *The Lancet*. Эффективность после двух компонентов, на основании данных по 19 866 субъектам, составила 91,6 %. Также, в качестве вторичных результатов, была показана 100%-ная эффективность против COVID-19 средней или тяжёлой степени тяжести, а расчётная эффективность вакцины против подтверждённого COVID-19, возникающего в любое время после введения первой дозы, составила 73,1 % [13]. Высокая эффективность «Гам-КОВИД-Вак» в дальнейшем неоднократно подтверждалась в условиях реальной клинической практики, в том числе за пределами Российской Федерации. Например, в провинции Аргентины Буэнос-Айрес было проведено ретроспективное когортное исследование эффективности первого компонента «Гам-КОВИД-Вак» в возрастной группе от 60 до 79 лет (использование только первого компонента и приоритет в данной возрастной группе были вынужденными мерами правительства Аргентины). Результаты этого исследования, опубликованного в журнале *EClinicalMedicine* 12 сентября 2021 года, показали, что первый компонент вакцины предотвращает 78,6 % лабораторно подтверждённых инфекций SARS-CoV-2, 87,6 % госпитализаций и 84,8 % случаев смерти через 21–83 дня после вакцинации среди населения в возрасте от 60 до 79 лет, что согласовывается с данными, полученными разработчиками вакцины [14]. Министерство здравоохранения Аргентины сообщило, что для полного двухдозового курса эффективность в предотвращении смерти для лиц старше 60 лет составила 93,3 % [15].

Среди других стран, использовавших «Гам-КОВИД-Вак», свои данные представили Объединённые Арабские Эмираты (ОАЭ). Министерство здравоохранения ОАЭ сообщило, что, по итогам использования примерно у 81 000 человек полного курса из двух доз, эффективность в профилактике коронавирусной инфекции составила 97,8 % [16]. Такой

результат сопоставим с выводом ФГБОУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» о 97,6 % эффективности, по результатам анализа данных 3,8 миллиона вакцинированных россиян. [17].

К сожалению, данных из открытых источников по эффективности вакцин «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» не так много. Результаты клинического исследования I/II фазы «ЭпиВакКорона», посвящённого оценке иммуногенности препарата, стали доступны 25 марта 2021 года в журнале «Инфекция и иммунитет» [18], данные по III фазе к моменту написания статьи не опубликованы.

Таким образом, результаты, полученные нами, соответствуют ранее опубликованным данным о высокой эффективности вакцинации от COVID-19.

Выводы / Conclusions

В результате анализа данных реальной клинической практики было показано, что риск развития новой коронавирусной инфекции среди пациентов, прошедших полный курс (2 введения) вакцинации, в 6,0–7,0 раз ниже (95 % ДИ: 6,34–7,24, $p < 0,0001$) по сравнению с группой пациентов, не прошедших полный курс (2 введения) вакцинации от COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Журавков А. А. — анализ литературных данных, написание текста; Курылев А. А. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Колбин А. С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Zhuravkov AA — analysis of literary data, text writing; Kurylev AA — analysis and interpretation of results, text editing; Kolbin AS — editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Курылев Алексей Александрович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN-код: 4470-7845

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

Kurylev Alexey A.

Corresponding author

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN code: 4470-7845

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

Журавков Андрей АндреевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

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

Колбин Алексей Сергеевичe-mail: alex.kolbin@mail.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

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

Zhuravkov Andrei A.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-6003>

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

Kolbin Alexey S.e-mail: alex.kolbin@mail.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Литература / References

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19– 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (cited 17 September 2021).
- Covid-19 living Data. Covid-nma.com. 2021. Available from: <https://covid-nma.com/dataviz/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
- Fangjun Z, Abigail S, Jay W, Mark M, Li YW, Adriana L, Matthew M, Trudy VM, Margaret C, Lance R. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. *Pediatrics*. Apr 2014;133(4):577–85. doi: 10.1542/peds.2013-0698. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/4/577>.
- Covid-19 living Data. Covid-nma.com. vaccines/mapping/ 2021. Available from: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
- Covid-19 vaccine tracker. Covid-19 vaccine tracker by the Milken Institute. Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/> (updated 2021 September 1; cited 17 September 2021).
- Государственный реестр лекарственных средств. 2021. Государственный реестр лекарственных средств. 2020. Доступ по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d494c688-0bc6-4c30-9e81-23f043ceb43e&t=%C2%A0 (доступ от 17.09.2021).
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tikhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, Grousova DM, Erokhova AS, Kovyrshina AV, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Lubenets NL, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Morozova LF, Smolyarchuk EA, Kryukov EV, Babira VF, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 4;396(10255):887–97. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
- Управление клиническими исследованиями / под ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С.– М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. [Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami. Ed by Belousov DYU, Zy`ryanov SK, Kolbin AS. Moscow: Buki Vedi: Publishing House OKI, 2017. (In Russ).].
- Материалы сайта fontanka.ru. 2021. В Смольном рассказали, какая из трёх вакцин защитила петербуржцев от коронавируса лучше всего. Доступ по ссылке: <https://www.fontanka.ru/2021/08/02/70057487/> (доступ от 17.09.2021).
- petrostat.gks.ru 2021. Федеральная служба государственной статистики. Доступ по ссылке: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/Числ.СП6%20на%2001.01.2020.pdf> (доступ от 17.09.2021).
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.– М.: Медиа-Сфера, 2002.– 312 с. [Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p. (In Russ).].
- VassarStats: Website for Statistical Computation. Available <http://vassarstats.net/> (updated 2021 September 15; cited 17 September 2021).
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 2;397(10275):671–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- Soledad González, Santiago Olszevicki, Martín Salazar, Ana Calabria, Lorena Regairaz. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101–26. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126
- Official website of the Argentine State. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/ministros-de-salud-de-todo-el-pais-consensuaron-redoblar-esfuerzos-para-completar-los> (cited 17 September 2021).
- Nogradey B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):339–40. doi: 10.1038/d41586-021-01813-2
- Официальный сайт первой российской вакцины от коронавируса «Спутник V». Доступ по ссылке: <https://sputnikvaccine.com/rus/newsroom/pressreleases/effektivnost-vaktsiny-sputnik-v-sostavila-97-6-po-rezultatam-analiza-dannykh-3-8-mln-vaktsinirovanny/> (доступ от 17.09.2021).
- Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, Nechaeva EA, Pyankov OV, Pyankova OG, Gudymo AS, Bodnev SA, Onkhonova GS, Sleptsova ES, Kuzubov VI, Ryndyuk NN, Ginko ZI, Petrov VN, Moiseeva AA, Torzhkova PYU, Pyankov SA, Tregubchak TV, Antonec DV, Gavrilova EV, Maksyutov RA. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283–96. doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699



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 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 (926) 568-17-35
clinvest@mail.ru



Чеберда Алексей Евгеньевич

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



Афанасьева Елена Владимировна

Финансовый директор
+ 7 (916) 986-04-65
eva88@list.ru

