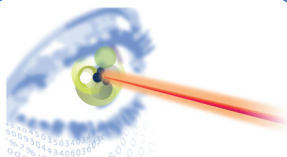


ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1 2022



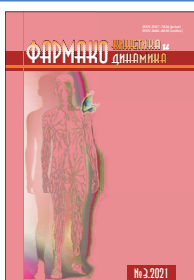
Издательство
ОКИ

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



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

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



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:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ахмадьяр Н.С.	Морозова Т.Е.
Ашихмин Я.И.	Незванов Н.Г.
Батулин В.А.	Омельяновский В.В.
Верлан Н.В.	Решетько О.В.
Вольская Е.А.	Спаский А.А.
Гуревич К.Г.	Сычёв Д.А.
Елисеева Е.В.	Ушкалова Е.А.
Звартау Э.Э.	Фитильев С.Б.
Зурдинова А.А.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Красильникова А.В.	Чельцов В.В.
Крысанов И.С.	Явелов И.С.

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 11.04.2022.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей
Журнал выходит с 2001 г.

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

ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК.

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

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

Сайты

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

Журналы

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

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К.3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическая характеристика современных схем
базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа
у взрослых

Колбин А. С., Курылёв А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А.4

Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического
дерматита тяжёлого течения у взрослых

Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е.17

Мирабегрон: фармакоэкономические аспекты применения препарата
для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря

*Ивахненко О. И., Деркач Е. В., Крысанова В. С.,
Ермолаева А. Д., Кокушкин К. А.*30

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Анализ стоимости лечения адеметионином больных
внутрипечёночным холестазом
и неалкогольной жировой болезнью печени

*Журавлева М. В., Кукушкин Г. В., Лучинина Е. В., Шелехова Т. В.,
Каменева Т. Р., Кузнецова Е. В., Лучинин Е. А.*41

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия
Остроумова О. Д., Листратов А. И., Кочетков А. И.,

Близнюк С. А., Комарова А. Г., Сычёв Д. А.53

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Изменение образа жизни студентов-медиков
в период пандемии COVID-19

Сергеева В. А., Липатова Т. Е.64

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Вопросы обращения лекарств в стационаре:
как оптимизировать работу в медицинской информационной системе

*Федоренко А. С., Бурбелло А. Т., Латария Э. Л.,
Гранатович О. В., Покладова М. В.*72

**№1
2022 г.**



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

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

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

Editorial Board

Akhmadyar N.S.	Morozova T.E.
Ashikhmin Y.I.	Neznakov 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.	Zvartau E.E.
Krasilnikova A.V.	Zurdivina A.A.
Khokhlov A.L.	Yavelov I.S.
Krysanov I.S.	Yeliseyeva E.V.

Graduate group

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 11.04.2022
Printed by the printing office LLC Buki Vodi
115093, Moscow, Partynyj 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-OKl.ru

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK3

PHARMACOECONOMICS

The clinical-economic characteristic of current basis-bolus insulin therapy schemes in diabetes mellitus type 1 in adults
Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA4

Clinical-economic analysis of the target therapy in severe atopic dermatitis in adults
Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balikina YuE17

Mirabegron: pharmacoeconomic aspects of the use of the drug for the treatment of overactive bladder syndrome
Ivakhnenko OI, Derkach EV, Krysanova VS, Ermolaeva AD, Kokushkin KA30

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Ademetionine treatment cost analysis of patients with intrahepatic cholestasis and non-alcoholic fatty disease
Zhuravleva MV, Kukushkin GV, Luchinina EV, Shelekhova TV, Kameneva TR, Kuznetsova EV, Luchinin EA41

DRUG SAFETY

Drug-induced pulmonary artery hypertension
Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Bliznyuk SA, Komarova AG, Sychev DA53

QUALITY OF LIFE

Lifestyle changes in medical students during the COVID-19 pandemic
Sergeeva VA, Lipatova TE64

PROVISION OF DRUGS

Issues of drug circulation in a hospital: how to optimize work in a medical information system
Fedorenko AS, Burbello AT, Lataria EL, Granatovich OV, Pokladova MV72



Здравствуйте, дорогие друзья!

Перед вами очередной номер нашего журнала, который в прошлом году отметил славный юбилей — 20 лет со дня его учреждения. Возраст вполне зрелый, и ему надо соответствовать. А потому мы продолжаем на страницах нашего издания анализировать современные подходы к лечению пациентов, безусловно при этом помня о концепции доказательной медицины, критически осмысливая все имеющиеся данные, интегрируя и обобщая их.

Для нас важно представлять на страницах журнала некий мультифакторный анализ уже имеющихся в арсенале врача возможностей или только разрабатываемых. Именно поэтому, и в этом номере, безусловно, тоже, мы много места в объёме публикуемой информации уделяем клинико-экономическим исследованиям, поскольку данный тип научных разработок позволяет не просто понять, насколько эффективен и безопасен лекарственный препарат, но и оценить возможности его использования в современном здравоохранении. Очевидно, что только такой интегральный подход к оценке лекарственных технологий позволит практикующему врачу, администратору здравоохранения принять правильное решение о назначении (или неназначении) обсуждаемого препарата конкретному пациенту. Сегодня мы предлагаем вам ознакомиться с такой оценкой в отношении ряда препаратов, применяемых при лечении самых разнообразных заболеваний: сахарного диабета, атопического дерматита тяжёлого течения у взрослых, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, неалкогольной жировой болезни печени.

Не могут остаться без нашего внимания и вопросы фармаконадзора. Мы всегда готовы представлять на страницах журнала самые актуальные данные о профиле безопасности того или иного класса лекарственных средств, обобщённую информацию о тех или иных проявлениях органотоксичности. Вот и в этом номере — важная информация о лекарственно-индуцированной артериальной лёгочной гипертензии. В настоящее время известно, что ведущую роль в формировании лекарственно-индуцированной лёгочной гипертензии играют такие средства, как противоопухолевые, противовирусные препараты, а также интерфероны. Соответственно, знание о возможности возникновения подобной нежелательной реакции позволяет разрабатывать подходы к её профилактике и своевременному выявлению.

Не останется без внимания в нынешнем выпуске и тема новой коронавирусной инфекции, только посмотрим мы на эту проблему через призму оценки качества жизни студентов-медиков.

Ну и, конечно же, традиционно мы дискутируем в отношении вопросов лекарственного обеспечения и в этом номере журнала предлагаем ознакомиться с точкой зрения группы авторов в отношении оптимизации работы медицинской информационной системы в части мониторинга обращения лекарственных средств в стационаре.

Дорогие коллеги, надеемся, что поднятые проблемы актуальны и в вашей работе и опубликованные работы найдут живой отклик. Ждём ваши комментарии, предложения, замечания, мы открыты и к конструктивной критике.

*Искренне ваш,
Главный редактор
Сергей Кенсаринович Зырянов*

Клинико-экономическая характеристика современных схем базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа у взрослых

Колбин А. С.^{1,2}, Курылёв А. А.¹, Балыкина Ю. Е.², Проскурин М. А.²

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 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Базис-болюсная инсулинотерапия является основой для контроля сахарного диабета 1-го типа (СД 1-го типа). В последние 10–15 лет широкое распространение получили аналоги инсулина, как базальные — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла 100), инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300), инсулин детемир (иДет) и инсулин деглудек (иДег), — так и прандиальные (инсулины глулизин (иГлу), аспарт (иАсп), лизпро). Они эффективнее терапии инсулин-изофаном и человеческим растворимым инсулином, имеют сниженный риск гипогликемий, предсказуемый временной интервал наступления действия, удобные способы доставки (шприц-ручки), повышение качества жизни в целом. Целью работы было определить сравнительную экономическую эффективность различных схем базис-болюсной инсулинотерапии СД 1-го типа у взрослых. Материалы и методы. Анализ произведён для пар иГла 300 + иГлу; иГла 100 + иГлу; иДет+иАсп; иДег+иАсп с позиции «государство» на основе моделирования эффекта в течение 5 лет с учётом данных по вероятности осложнений при снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при применении человеческих инсулинов и аналогов инсулина. Учтены прямые медицинские затраты на инсулинотерапию, осложнения заболевания, гипогликемические события, в том числе тяжёлые, требующие госпитализации. Проведён односторонний анализ чувствительности. Результаты. Применение аналогов инсулина для контроля СД 1-го типа имеет экономические преимущества по сравнению с человеческими инсулинами. Прогнозируется, что в течение 6,5 года прямые медицинские расходы на лечение человеческими инсулинами превысят расходы на лечение аналогами в 1,89 раза за счёт меньшей эффективности, большей частоты осложнений и гипогликемий. В наибольшей степени HbA_{1c} и вероятность осложнений снижали иГла 300 + иГлу и иДег+иАсп, они же реже вызывали гипогликемии (частота 35,0 эпизодов/пациент/год), в том числе тяжёлые (0,57 и 0,70 эпизода/пациент/год соответственно), в сравнении с иГла 100 + иГлу и иДет+иАсп (37,8 и 39,9 эпизода/пациент/год и 1,10 и 1,21 эпизода/пациент/год соответственно). В ряду пар аналогов инсулина прямые медицинские расходы распределились в порядке возрастания следующим образом: иГла 300 + иГлу < иГла 100 + иГлу < иДет+иАсп < иДег+иАсп. При этом утилитарная стоимость (ЕД за ЕД) иДег и иГлу была наибольшей среди базальных и прандиальных аналогов соответственно. Заключение. Разработанная модель позволяет прогнозировать развитие осложнений СД 1-го типа в зависимости от выбранной тактики инсулинотерапии и определять затраты. иГла 300 + иГлу имеет экономические преимущества перед иГла 100 + иГлу, иДет+иАсп и иДег+иАсп по контролю СД 1-го типа в течение 5-летнего горизонта.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; инсулин гларгин; инсулин глулизин; инсулин детемир; инсулин аспарт; инсулин деглудек; фармакоэкономика; моделирование осложнений

Для цитирования:

Колбин А. С., Курылёв А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Клинико-экономическая характеристика современных схем базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа у взрослых. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-4-16>

Поступила: 26 января 2022 г. **Принята:** 27 января 2022 г. **Опубликована:** 01 февраля 2022 г.

The clinical-economic characteristic of current basis-bolus insulin therapy schemes in diabetes mellitus type 1 in adults

Kolbin AS^{1,2}, Kurilev AA¹, Balikina YuE², Proskurin MA²

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 — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Basis-bolus insulin therapy is a cornerstone of Diabetes Mellitus type 1 (DM1T) control. Basal insulin analogs — glargine 300 U/ml (iGla 300), glargine 100 U/ml (iGla 100), detemir (iDet) degludec (iDeg), — as well as prandial insulins — glulisine (iGlu), aspart (iAsp) and lispro — are used widely during last 10–15 years. *Aim.* Evaluation of a comparative economic efficacy of the different basis-bolus schemes of insulin therapy in DM1T in adults. *Materials and methods.* Analysis has been performed for the following schemes: iGla 300 + iGlu, iGla 100 + iGlu, iDet+iAsp, iDeg+iAsp from Govt position based on modelling of the efficacy for 5 years. Data regarding probability of complications based on glycated hemoglobin (HbA_{1c}) reduction for human insulin treatment and insulin analogs were taken into modelling. Direct medical costs were calculated for insulins, complications, hypoglycemic including severe events. Sensitivity analysis has been performed for validation of the received results. *Results:* Insulin analogs have economic advantages in compare with human insulins for DM1T control for 6.5 years. They could reduce expenditures in 1.89 times. iGla 300 + iGlu and iDeg+iGlu reduced HbA_{1c} more effective among analogs and hypo events were more rare also (35.0 episodes/patient/year), including severe (0.57 and 0.70 episodes/patient/year accordingly) vs iGla 100 + iGlu and iDet+iAsp (37.8 and 39.9 episodes/patient/year and 1.10 and 1.21 episodes/patient/year for severe accordingly). Calculated direct medical costs were less for iGla 300 + iGlu, after that were following iGla 100 + iGlu, iDet+iAsp and last (highest) were expenditures for iDeg+iAsp. *Conclusion.* Created model prognoses complications of DM1T depending on schemes of insulin therapy and calculates of direct costs. iGla 300 + iGlu has economic advantages vs iGla100 + iGlu, iDet+iAsp and iDeg+iAsp in DM1T control during 5 years horizon.

Keywords: diabetes mellitus type 1; glargine; detemir; degludec; glulisine; aspart; pharmacoeconomics; complications; modelling

For citations:

Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA. Clinical-economic characteristic of current basis-bolus insulin therapy schemes in diabetes mellitus type 1 in adults. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(1):4–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-4-16>

Received: January 26, 2022. **Accepted:** January 27, 2022. **Published:** February 01, 2022

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) является одним из наиболее распространённых хронических аутоиммунных заболеваний, возникающим чаще всего в детском возрасте [1]. Заболевание характеризуется разрушением бета-клеток, приводящим к снижению / полному прекращению секреции инсулина, нарушению углеводного обмена и необходимости пожизненного введения инсулина извне. Как известно, базис-болюсная инсулинотерапия составляет основу контроля СД 1-го типа [2]. В последние 10–15 лет широкое распространение получили аналоги инсулина, как базальные — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла 100) и инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300) (невзаимозаменяемые), инсулин детемир (иДет) и инсулин деглудек (иДег) 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл, — так и прандиальные — инсулины гллизин (иГлу), аспарт (иАсп), лизпро. Они имеют несомненные преимущества перед инсулин-изофаном и человеческими растворимыми инсулинами, как клинические, так и потребительские [3]. К клиническим следует отнести прежде всего более эффективный контроль СД 1-го типа со сниженным риском гипогликемий, предсказуемый временной интервал наступления действия, удобные способы доставки (шприц-ручки), повышение качества жизни в целом [4, 5]. Базальные аналоги вводятся, как правило, один раз в день, однако базальный аналог первого поколения инсулин детемир может вводиться и два раза в день, исходя из потребности пациента. Контроль СД 1-го типа при применении инсулина детемир эффективнее в случае двукратного его введения в сутки, чем однократного (в сравнении с инсулином НПХ) [6].

Аналоги инсулина, перечисленные выше, входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) [7]. Эффективный контроль СД 1-го типа, оценённый по динамике нормализации показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), может предупредить/замедлить прогрессирование тяжёлых осложнений, среди которых диабетическая нефропатия, ретинопатия, катаракта, диабетическая невропатия, сердечно-сосудистые осложнения и др. [8]. Безусловно, эти препараты стоят дороже человеческих инсулинов, если подходить с утилитарными мерками, рассматривая затраты за единицу продукции. Вместе с тем расходы на лечение оправданы снижением риска тяжёлых гипогликемий, повышением степени контроля заболевания и качества жизни больных, что демонстрирует многолетний опыт применения инсулина гларгин [9]. На качество жизни оказывает существенное влияние не только тяжёлая, но и симптоматическая гипогликемия, особенно у тех больных, у кого ранее уже были подобные эпизоды [10]. Как следствие, пациенты могут самостоятельно снижать дозы инсулина, что не способствует контролю заболевания. При применении аналогов инсулина таких проблем для пациента становится намного меньше — лучше контроль, эффективнее дозирование, поддержание уровня глюкозы на целевом уровне [11].

Социально-экономическое бремя СД 1-го типа существенно для многих стран, прежде всего за счёт быстро развивающихся осложнений, требующих дорогостоящей коррекции, и снижения произво-

дительности труда вследствие инвалидизации [12]. Наиболее дорогостоящими являются диабетическая нефропатия вследствие стоимости программного гемодиализа [13]. Уже в 2017 г. отмечалось, что в Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению числа больных с выраженной декомпенсацией СД 1-го типа и смертности, по данным Федерального регистра сахарного диабета [14]. Такая положительная динамика может быть обусловлена более широким использованием современных аналогов инсулина, которые применяются практически у всех больных детей и подростков, а также у подавляющего большинства взрослых пациентов СД 1-го типа.

Несмотря на явные успехи в контроле рассматриваемого заболевания, следует отметить, что в нынешних известных эпидемиологических обстоятельствах, когда участились случаи дебюта заболевания на фоне коронавирусной инфекции, требуется повышение внимания не только к диагностике, но и к контролю СД 1-го типа [15]. Можно считать установленным фактом, что у больных СД 1-го типа при выраженной декомпенсации (HbA_{1c} 10,0 % и выше) риск смерти при заражении коронавирусом достоверно выше, чем у тех, у кого заболевание под контролем (HbA_{1c} 6,5–7,0 %) (отношение шансов 2,23 ДИ: 1,3–3,3; $p < 0,0001$) [16]. Пациенты СД 1-го типа с высоким уровнем HbA_{1c} достоверно чаще госпитализировались в реанимационные отделения в связи с более тяжёлым течением инфекционного процесса [17].

Всё вышеизложенное требует рассмотрения вопроса о более эффективном контроле СД 1-го типа с помощью современных средств для базис-болюсной инсулинотерапии — аналогов инсулина. Актуальным, безусловно, является экономический аспект применения у взрослых больных, что и явилось целью данного сравнительного анализа.

Материалы и методы / Material and methods

Анализ произведён для пар инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин; инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин; инсулин детемир + инсулин аспарт; инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт с позиции «государство» в рамках Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации (ПГГ) [18]. Для получения результатов осуществлялось моделирование клинко-экономических данных следующим образом.

На первом этапе для оценки эффективности базис-болюсной терапии СД 1-го типа был проведён анализ исследования по контролю СД 1-го типа и его осложнений (англ. — Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) [19]. Целью данного исследования было определить, насколько эффек-

тивная инсулинотерапия влияет на развитие микро- и макрососудистых осложнений. Выводами исследования DCCT стало то, что достижение целевых значений HbA_{1c} отражает факт снижения частоты развития осложнений, что позволяет оценить связь между степенью снижения HbA_{1c} и уменьшением частоты осложнений СД 1-го типа [20]. Для анализа частоты осложнений также использованы данные по развитию нефропатии, нейропатии и кардиоваскулярных осложнений [21, 22].

В табл. 1 приведены частоты развития осложнений СД 1-го типа (по исследованию DCCT), расчётное снижение доли пациентов или количества событий в год при снижении уровня HbA_{1c} на 1 % от исходного.

Таким образом, на основании данных исследования DCCT была построена модель, в которой снижение уровня HbA_{1c} «трансформируется» в снижение частоты возникновения осложнений СД 1-го типа, а для кардиологических событий — в количество случаев, которых удалось избежать по сравнению со стандартной терапией.

В основу модели было положено приведённое отношение изменения прироста числа случаев осложнений в группах интенсифицированной (аналоги инсулина) и стандартной (человеческие инсулины) инсулинотерапии к изменению значения HbA_{1c} , по данным исследования DCCT, рассчитанное по формуле:

$$k = \frac{(\Delta \text{п.п.интенсиф.инсулинотерапии} - \Delta \text{п.п.стандарт.инсулинотерапии})}{(\Delta HbA_{1c} \text{ интенсиф.инсулинотерапии} - \Delta HbA_{1c} \text{ стандарт.инсулинотерапии}) \cdot N},$$

где N — период 6,5 года, согласно исследованию DCCT;

$\Delta \text{п.п.}$ — разница в процентных пунктах между изменением показателя в начале и конце периода наблюдения, согласно исследованию DCCT.

При этом частота осложнений рассчитывается по формуле:

$$p_t = p_{t-1} + k \cdot \text{aver}(HbA_{1c}),$$

где p_t — частота отдельного осложнения в период времени;

$\text{aver}(HbA_{1c})$ — среднее значение HbA_{1c} , указанное в табл. 1.

Итоговое отношение «Прирост в год при снижении гликированного гемоглобина на 1 %» для каждого осложнения указано в табл. 1.

Учитывая разницу тарифов в разных субъектах РФ, стоимость стационарного лечения рассчитывали согласно Приложению 2 для федеральных медицинских организаций к Программе государственных гарантий оказания медицинской помощи на 2022 год [18] и методическим рекомендациям ФФОМС [23] по формуле:

$$T = \text{НФЗ} * \text{КБС} * \text{КЗ} * \text{КД} * \text{КС} * \text{КСЛП},$$

где T — стоимость одного случая госпитализации в стационар (тариф);

НФЗ — норматив финансовых затрат;

КБС — коэффициент приведения среднего норматива финансовых затрат на единицу объёма предоставления медицинской помощи, принимающий значение 0,41 — для стационара и 0,52 — для дневного стационара;

КЗ — коэффициент затратноёмкости;

КД — коэффициент дифференциации (1,672 для г. Москвы);

КС — коэффициент специфики оказания медицинской помощи (1,4 — при значении коэффициента относительной затратноёмкости, равном 2 и более; 1,0 — при значении коэффициента относительной затратноёмкости менее 2);

КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента в зависимости от особенностей оказания медицинской помощи.

Учитывая, что коэффициент сложности лечения пациента определяется в каждом конкретном случае лечения, было принято допущение, что при расчёте стоимости госпитализации этот коэффициент равен 1 (единице).

Расчёт стоимости лечения осложнений СД 1-го типа приведён в табл. 2.

Стоимость аналогов инсулина взята из Государственного реестра предельных отпускных цен [25]. Определённую сложность представляет расчёт сопоставимых доз. С учётом отсутствия значимых различий в эффектах прандиальных аналогов инсулина были приняты для анализа рекомендованные

Частота развития осложнений сахарного диабета 1-го типа, по данным исследования DCCT

Таблица 1

Table 1

Frequency of DM1T complications based on DCCT data

Осложнение / Complication	Стандартная инсулинотерапия / Standard insulin therapy			Интенсифицированная ин- сулинотерапия / Intensified insulin therapy			Разница в расчёте на сниже- ние HbA _{1c} на 1 % за 6,5 года / Difference based on HbA _{1c} reduction during 6.5 years	Динамика при снижении HbA _{1c} на 1 % ежегодно / Annual dynamic based on HbA _{1c} reduction
	Начало исследо- вания / Baseline	Конец исследо- вания / End of DCCT	Разница / Difference	Начало исследо- вания / Baseline	Конец исследо- вания / End of DCCN	Разница / Difference		
Микроаневризмы (%)	27,80	32,10	4,30	35,00	39,70	4,70	0,21	0,0324
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	20,30	42,80	22,50	16,10	29,40	13,30	-4,84	-0,7449
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	0,10	7,80	7,70	0,00	2,60	2,60	-2,68	-0,4130
Терминальная ХПН (% пац.)	0,00	3,20	3,20	0,00	1,40	1,40	-0,95	-0,1457
ОИМ (нефатальный) (случаев)	0,00	9,90	9,90	0,00	6,73	6,73	-1,6678	-0,2566
ОНМК (нефатальный) (случаев)	0,00	1,81	1,81	0,00	1,29	1,29	-0,2756	-0,0424
Стенокардия напряжения (случаев)	0,00	4,60	4,60	0,00	2,87	2,87	-0,9143	-0,1407
Реваскуляризация (случаев)	0,00	9,90	9,90	0,00	8,88	8,88	-0,5368	-0,0826
Диабетическая нейропатия (% пац.)	5,60	17,5	11,90	6,80	9,3	2,50	-4,95	-0,7611

Примечания: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Notes: ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke; HPN — renal insufficiency.

Таблица 2

Стоимость осложнений сахарного диабета 1-го типа

Table 2

Direct cost of DM1T complications

Осложнение / Complication	Наименование услуги (КСГ) / Name of DRG	Коэффициент частоты пре- доставления / Frequency [24]	КСГ / DRG	Тариф (руб.) / Tariff (Rub.)	Количество случаев в год на 1 пац. / Annual amount for 1 patient
Микроаневризмы	Фокальная лазерная коагуляция глазного дна	0,7	st21.001	15 231,51	1
	Панретиальная лазерная коагуляция	0,3	st21.003	33 260,64	1
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	Диабетическая ретинопатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.3)	Не используется	st21.007	15 853,20	1
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	Диабетическая ретинопатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.3)	Не используется	st21.007	15 853,20	1
Терминальная ХПН	Гемодиализ	Не используется	Коэффициент затратоёмкости — 1,0	31 084,71	104 (из расчёта 2 сеанса в неделю)
ОИМ (нефатальный)	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	1	st13.002	152 859,07	1
	Медицинская кардиореабилитация (4 балла по ШРМ)	1	st37.009	42 896,90	1
ОНМК (нефатальное)	Инфаркт мозга (уровень 2)	1	st15.015	169 722,53	1
	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	1	st37.003	169 722,53	1
Стенокардия напряжения	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	Не используется	st27.007	52 844,01	1
Реваскуляризация	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	Не используется	st13.002	152 859,07	1
Диабетическая нейропатия	Диабетическая полиневропатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.4)	Не используется	st15.015	31 706,41	1

Примечания: КСГ — клинико-статистическая группа; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: DRG — drug related group; HPN — renal insufficiency; ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke.

суточные дозы из Стандарта [26]. Они составляют 51 ЕД в сутки. Для базальных аналогов инсулина применён разработанный подход эквивалентности дозировок, т. е. дозировок инсулинов, которые могут обеспечить равный гипогликемизирующий эффект в релевантных группах больных [27]. С этой точки зрения за основу взяты данные исследования *Lane W и соавт.*, согласно которому дозы инсулина гларгин 100 ЕД и инсулина деглудек были 41 ЕД и 37 ЕД в сутки [28]. Эквивалентные дозировки инсулина гларгин 300 ЕД/мл инсулину гларгин 100 ЕД/мл взяты из исследования [29]. Дозировки инсулина гларгин 300 ЕД/мл в группе пациентов, получавших его утром, составили 0,49 ЕД/кг/сутки при средней массе тела к концу исследования 82,4 кг, а, следовательно, средняя доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл будет равна 40,4 ЕД/сут. В то же время дозировки инсулина гларгин 100 ЕД/мл в такой же группе были

0,45 ЕД/кг/сут., при средней массе тела 82,8 кг средняя суточная доза составит 37,4 ЕД. Соотношение дозировок инсулин гларгин 300 ЕД/мл и гларгин 100 ЕД/мл составило 1,08. Поэтому нами для расчётов определена доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл в 44,3 ЕД/сут. (доза инсулина гларгин 100 ЕД/мл в 41 ЕД x 1,08). Таким же образом рассчитаны эквивалентные дозы инсулина детемир по сравнительному исследованию с инсулином деглудек [30]. Отношение суточных доз инсулин детемир / инсулин деглудек составило 1,22 (0,44 ЕД/кг и 0,36 ЕД/кг соответственно). Исходя из этого соотношения дозировка инсулина детемир для настоящего анализа составила 46,2 ЕД/сут. (табл. 3). Это выше, чем эквивалентная доза для инсулина гларгин 100 ЕД/мл почти на 13 %, что коррелирует с данными метаанализа и свидетельствует о правильности выбранного подхода к определению суточных доз [31].

Таблица 3

Стоимость инсулинотерапии

Table 3

Cost of insulins

Лекарственный препарат / Insulin	Торговое наименование, форма выпуска / Trade name, SKU	Цена ГРЛС (руб.) / Cost of GRLS (Rub.)	Цена с 10 % НДС и 10 % торговой надбавкой (руб.) / Cost with VAT and trade mark-up (Rub.)	Цена за 1 ЕД (руб.) / Cost of 1 Unit (Rub.)	Средняя суточная доза (ЕД) / Average dose (U/day)	Цена средняя за 1 ЕД (используемая в модели) (руб.) / Cost of one unit used in model (Rub.)	Годовая стоимость (руб.) / Cost of one year treatment (Rub.)
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео СолоСтар (300 ЕД/мл, 1,5 мл), № 3	2 343,14	2 835,20	2,10	44,3	2,10	33 955,95
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Лантус СолоСтар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 648,82	3 205,07	2,14	41	2,03	30 378,95
	Ринглар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 428,69	2 918,71	1,96			
	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 519,82	3 048,98	2,03			
Инсулин детемир	Левемир (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 263,68	2 739,05	1,83	46,2	1,83	21 574,785
Инсулин деглудек	Тресиба (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	3 762,43	4 552,54	3,04	37	3,04	27 518,08
Инсулин глулизин	Апидра СолоСтар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 609,78	1 947,83	1,30	51	1,30	24 199,50
Инсулин аспарт	НовоРапид ФлексПен (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 606,88	1 944,32	1,30	51	1,23	22 896,45
	Росинсулин аспарт Р (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,29	1 800,83	1,20			
	РинФаст (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,00	1 800,48	1,20			
	Фиасп (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,00	1 800,48	1,20			

Примечание: ГРЛС — Государственный реестр предельных отпускных цен производителя.
Notes: SKU — stock keeping unit; GRLS — Govt register of maximal manufacturer's prices.

Нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Однако в исследовании *Brod M et al.* было показано, что после нетяжёлой гипогликемии пациентам требовалось в среднем 5,6 дополнительной тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови [32]. С учётом стоимости одной тест-полоски 19,02 руб. дополнительные затраты, связанные с эпизодом гипогликемии, составляют в среднем 106,51 руб. на один эпизод нетяжёлой гипогликемии. Тяжёлая гипогликемия требует оказания экстренной медицинской помощи. Согласно ППГ, стоимость вызова скорой медицинской помощи за счёт средств ОМС составляет 2 884,7 руб. [18]. С учётом стоимости стационарного лечения тяжёлого гипогликемического синдрома по КСГ st35.002 (Сахарный диабет, взрослые (уровень 2)) затраты на купирование одного случая тяжёлой гипогликемии составляют 51 095,70 руб.

В исследовании DCCT выживаемость пациентов через 6,5 года наблюдения составила 99 %. При оцен-

ке частоты кардиоваскулярных осложнений было выявлено, что снижение HbA_{1c} на 1 % в год сопровождалось снижением числа смертей от кардиоваскулярных причин с частотой 0,07. По этой причине в настоящем исследовании было сделано допущение о том, что эффективность сравниваемых стратегий инсулинотерапии признаётся равной по параметру «смертность от кардиоваскулярных осложнений и динамики осложнений». Вследствие этого методом клинико-экономического анализа был избран метод минимизации затрат [33].

Для проверки полученных результатов был применён односторонний анализ чувствительности.

Результаты / Results

Сравнение стоимости осложнений СД 1-го типа при так называемом стандартном (человеческие инсулины) и интенсифицированном, под которым нами понимается терапия аналогами инсулина, режимах инсулинотерапии для группы из 100 пациентов за 6,5 года наблюдения приведено в табл. 4.

Таблица 4

Прямые медицинские расходы на осложнения сахарного диабета первого типа в группе из 100 пациентов за 6,5 года наблюдения

Table 4

Direct medical cost of DM1T complications in 100 patients group during 6.5 years

Осложнение / Complication	Затраты в год на 1 пациента (руб.) / Costs on 1 pts (Rub./year)	Количество случаев / Amount of cases		Стоимость (руб.) / Cost (Rub.)	
		Стандартная терапия / Standard*	Интенсифи- цированная инсулинотера- пия / Intensified insulin therapy*	Стандартная терапия / Standard*	Интенсифи- цированная инсулинотера- пия / Intensified insulin therapy*
Микроаневризмы (%)	20 640,25	4,3	4,7	88 753,08	97 009,18
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	15 853,20	22,5	13,3	356 697,00	210 847,56
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	15 853,20	7,7	2,6	122 069,64	41 218,32
Терминальная ХПН	3 232 809,84	3,2	1,4	10 344 991,49	4 525 933,78
ОИМ (нефатальный)	195 755,57	9,90	6,73	1 937 980,14	1 317 434,99
ОНМК (нефатальное)	339 445,06	1,81	1,29	614 395,56	437 884,13
Стенокардия напряжения	52 844,01	4,60	2,87	243 082,45	151 662,31
Реваскуляризация	152 859,07	9,90	8,88	1 513 304,79	1 357 388,54
Диабетическая нейропатия	31 706,41	11,9	2,5	377 306,28	79 266,03
ИТОГО				15 598 580,42	8 218 644,82

Примечания: * Стандартная инсулинотерапия — человеческие инсулины, интенсифицированная инсулинотерапия — аналоги инсулина; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: * Standard — human insulins, intensified insulin therapy — insulin analogs; HPN — renal insufficiency; OIM — AMI — acute myocardial infarction; ONMK — stroke.

Как видно исходя из данных, представленных в табл. 3, за 6,5 года разница в затратах на лечение осложнений сахарного диабета 1-го типа в группе из 100 пациентов составила 7 379 935,60 руб. в пользу современных методов инсулинотерапии (с применением аналогов инсулина). Затраты на терапию осложнений при интенсифицированной инсулинотерапии были в среднем на 11 353,70 руб./пац./год ниже по сравнению со стандартной инсулинотерапией (человеческими инсулинами). Полученные результаты показывают экономическую выгоду применения аналогов инсулина в качестве средств контроля СД 1-го типа.

За нулевую гипотезу наличия осложнений у больного СД 1-го типа приняты результаты исследования DCCT. На основании построенной модели с учётом эффективности рассматриваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии были получены следующие результаты (табл. 5). Гипогликемические эпизоды для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл рассчитаны на основании данных метаанализа [34]. Как и следовало ожидать, часто-

та гипогликемий, как симптоматических, так и тяжёлых, при применении инсулина гларгин 100 ЕД/мл была выше, чем для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек, что отразилось и в экономических результатах. Таким образом, подтверждается, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл не взаимозаменяем с инсулином гларгин 100 ЕД/мл и должен рассматриваться самостоятельно. Наилучшую динамику HbA_{1c} на основании модели продемонстрировали схемы с инсулином гларгин 300 ЕД/мл и инсулином деглудек. Схема с применением инсулина детемир и инсулина аспарт была несколько менее действенна с точки зрения снижения показателя HbA_{1c} и имела тенденцию к большей частоте тяжёлых гипогликемических событий среди всех рассмотренных комбинаций.

Исходя из имеющихся данных об изменении числа осложнений СД 1-го типа в зависимости от динамики HbA_{1c} (см. табл. 1) и смоделированных значений изменений уровня HbA_{1c} в зависимости от рассматриваемого режима базис-болюсной инсулинотерапии получены данные изменений числа этих осложнений по годам (табл. 6).

Таблица 5

Динамика гликированного гемоглобина и частота гипогликемий для сравниваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 5

Glycated hemoglobin dynamic and complication frequency for basis-bolus schemes of insulin therapy

Аналог инсулина (МНН) / Insulin analog (INN)	Динамика HbA_{1c} (мин-макс) / HbA_{1c} dynamic (min-max)	Среднее значение HbA_{1c} , используе- мое в модели (%) / Average HbA_{1c} (%)	Всего эпизодов гипогликемии (случаев за 1 пациенто-год) / Hypoglycemia (cases per patient-year)	Всего эпизодов тяжёлой гипогликемии (случаев за 1 пациенто-год) / Severe hypoglycemia (cases per patient-year)
Инсулин гларгин (300 ЕД/мл)	-0,89 % -0,2 %	-0,63	2,0–72,0	0–0,9
Инсулин глулизин	-0,26 % -0,11 %	-0,19	6,6–8,5	0,36–0,60
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,82	35,00	0,57
Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)	-0,56 % -0,2 %	-0,38	2,4–86,4	0,3–1,2
Инсулин глулизин	-0,26 % -0,11 %	-0,19	6,6–8,5	0,36–0,60
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,57	37,81	1,10
Инсулин детемир	-0,3 % -0,6 %	-0,35	26,2–53,6	0,2–0,5
Инсулин аспарт	-0,38 % +0,1 %	-0,14	Нет данных	0,23–1,25
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,49	39,90	1,21
Инсулин деглудек	-0,4 % -0,78 %	-0,64	31,8–88,3	0,21–0,87
Инсулин аспарт	-0,38 % +0,1 %	-0,14	Нет данных	0,23–1,25
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,78	35,00	0,70

Note: INN — international nonproprietary name.

Таблица 6

Динамика числа осложнений (моделирование)

Table 6

Complications dynamic (modelling)

Осложнения сахарного диабета 1-го типа / Complications	Базовое значение / Baseline	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year
<i>Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин Insulin glargine 300 U/ml + insulin glulisin</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,13	32,15	32,18	32,21	32,23
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,19	41,59	40,98	40,37	39,76
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,46	7,13	6,79	6,45	6,12
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,08	2,96	2,84	2,72	2,61
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,69	9,48	9,28	9,07	8,86
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,78	1,74	1,71	1,67	1,64
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,49	4,37	4,26	4,14	4,03
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,84	9,77	9,70	9,63	9,57
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	16,88	16,26	15,64	15,02	14,40
<i>Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин Insulin glargine 100 U/ml + Insulin glulisin</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,12	32,14	32,15	32,17	32,19
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,38	41,96	41,54	41,12	40,70
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,57	7,33	7,10	6,87	6,63
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,12	3,04	2,95	2,87	2,79
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,76	9,61	9,47	9,32	9,18
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,79	1,77	1,74	1,72	1,69
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,52	4,44	4,36	4,28	4,21
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,86	9,81	9,76	9,72	9,67
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	17,07	16,64	16,21	15,78	15,35
<i>Инсулин детемир + инсулин аспарт Insulin detemir + insulin aspart</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,11	32,13	32,14	32,16	32,17
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,47	42,14	41,82	41,49	41,16
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,62	7,44	7,25	7,07	6,89
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,14	3,07	3,01	2,94	2,88
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,79	9,68	9,56	9,45	9,34
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,79	1,78	1,76	1,74	1,72
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,54	4,48	4,42	4,35	4,29
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,87	9,83	9,79	9,76	9,72
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	17,17	16,83	16,50	16,16	15,83

Таблица 6 (продолжение)

Динамика числа осложнений (моделирование)

Table 6

Complications dynamic (modelling)

Осложнения сахарного диабета 1-го типа / Complications	Базовое значение / Baseline	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year
Инсулин деглудек + инсулин аспарт <i>Insulin degludec + insulin aspart</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,13	32,15	32,18	32,20	32,23
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,22	41,64	41,06	40,48	39,89
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,48	7,16	6,83	6,51	6,19
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,09	2,97	2,86	2,75	2,63
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,70	9,50	9,30	9,10	8,90
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,78	1,75	1,71	1,68	1,65
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,49	4,38	4,27	4,16	4,05
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,84	9,77	9,71	9,64	9,58
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	16,91	16,31	15,72	15,13	14,53

Примечания: ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: HPN — renal insufficiency; ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke.

Лучшие клинические результаты находят отражение и в экономических выкладках: за счёт уменьшения числа осложнений удаётся добиться рационального использования бюджетных средств (табл. 7). Допущением расчётов, безусловно, является неизменная дозировка препаратов по годам, которая в реальных практических условиях может иметь известные изменения, связанные как с течением заболевания, так и с поведением пациента. Тем не менее данный анализ свидетельствует о том, что прямые затраты на СД 1-го типа у взрослых в отечественных условиях практически не различаются, несмотря на разную утилитарную стоимость аналогов инсулина (единица за единицу активности). Если рассматривать только расходы на инсулинотерапию, то наибольшей стоимостью обладает схема инсулин деглудек + инсулин аспарт, однако расходы на осложнения вследствие большей эффективности и меньшей частоты гипогликемий будут меньше, чем при использовании схем инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт (табл. 7). Исходя из общего анализа данных в пределах 5-летнего горизонта некоторые преимущества по прямым расходам имеет схема инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин (табл. 8). Возможно, что разница в пределах 6 тыс. руб. на одного пациента между схемами инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин не такая значительная. Тем не менее если эту разницу аппроксимировать на число больных, то монетарные преимущества первой схе-

мы становятся очевидными. К тому же нельзя сбрасывать со счетов большую безопасность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, более длительное его действие, повышение приверженности больных при его применении.

Анализ чувствительности, проведённый при изменении стоимости наименее затратных схем базис-болюсной инсулинотерапии — инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, — показал устойчивость полученных результатов.

При проведении анализа чувствительности тысячу раз менялась стоимость наименее затратных схем инсулинотерапии. При каждом изменении рассчитывались итоговые затраты по каждой схеме. В случае, если в большинстве изменений результаты сравнения затрат были сопоставимы с результатами основного сценария, считалось, что полученные результаты основного сценария устойчивы к изменению стоимости наименее затратных схем инсулинотерапии.

Выводы / Conclusions

1. Разработанная модель позволяет осуществлять прогнозирование частоты развития осложнений сахарного диабета 1-го типа. На её основе получен вывод об экономических преимуществах применения аналогов инсулина перед человеческими инсулинами по контролю СД 1-го типа у взрослых.

Таблица 7

Прямые медицинские затраты при использовании рассматриваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 7

Direct medical costs of basis-bolus schemes of insulin therapy

	Затраты (руб./пациент) / Costs (Rub./patient)	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year	Всего за 5 лет / Sum for 5 years	Итого / Total
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин	Инсулинотерапия	58 155	58 155	58 155	58 155	58 155	290 777	1 053 119
	Осложнения СД	161 883	157 011	152 140	147 269	142 398	760 702	
	Тяжёлые гипогликемии	328	328	328	328	328	1 640	
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	Инсулинотерапия	54 578	54 578	54 578	54 578	54 578	272 892	1 059 013
	Осложнения СД	163 377	160 000	156 623	153 246	149 869	783 115	
	Тяжёлые гипогликемии	601	601	601	601	601	3 006	
Инсулин детемир + инсулин аспарт	Инсулинотерапия	54 988	54 988	54 988	54 988	54 988	274 942	1 072 560
	Осложнения СД	164 124	161 494	158 864	156 234	153 605	794 321	
	Тяжёлые гипогликемии	659	659	659	659	659	3 297	
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	Инсулинотерапия	63 766	63 766	63 766	63 766	63 766	318 828	1 084 638
	Осложнения СД	162 092	157 430	152 768	148 106	143 444	763 840	
	Тяжёлые гипогликемии	394	394	394	394	394	1 971	

Таблица 8

Сравнение прямых медицинских затрат (руб./пациент) различных режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 8

Comparison of direct medical cost (Rub./patient) for different schemes of insulin therapy

Базис-болюсная инсулинотерапия / Basis-bolus insulin therapy	Прямые затраты за 5 лет / Direct medical costs for 5 years	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин / iGla 300 + iGlu	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин / iGla 100 + iGlu	Инсулин детемир + инсулин аспарт / iDet+iAsp	Инсулин деглудек + инсулин аспарт / iDeg+iAsp
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин	1 053 118		5 894	19 441	31 519
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	1 059 012	5 894		13 547	25 625
Инсулин детемир + инсулин аспарт	1 072 560	19 441	13 547		12 077
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	1 084 638	31 519	25 625	12 077	

Условные обозначения: зелёная ячейка — преимущества в прямых затратах; красная ячейка — превышение в прямых затратах.
Notes: green box — advantages in direct cost; red box — exceeding in direct cost.

- При расчёте затрат на различные режимы инсулинотерапии более 70 % прямых медицинских затрат составляют затраты на лечение осложнений сахарного диабета 1-го типа.
- Наиболее экономически обоснованной базис-болюсной терапией при СД 1-го типа является комбинация инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин

глулизин, т. к. она характеризуется наименьшими прямыми медицинскими затратами в течение 5 лет в сравнении с режимами инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, инсулин деглудек + инсулин аспарт и инсулин детемир + инсулин аспарт.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санofi Россия», получены независимые результаты, проверенные многократными анализами чувствительности.

Conflict of interests. JSC “Sanofi Russia” has sponsored of this analysis, independent results were received, numerous analyzes of sensitivity have confirmed results.

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

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, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Курьлёв Алексей Александрович

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

SPIN-код: 4470-7845

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

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

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

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Участие авторов. Колбин А. С. — концепция исследования, редактирование статьи; Курьлёв А. А. — литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи; Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. — математическое моделирование.

Participation of authors. Kolbin AS — the concept of research, editing the article; Kurylev AA — literary search, collection and analysis of material, writing the article; Balykina YuE, Proskurin MA — mathematical modeling.

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

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

Kurilev Aleksey A.

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

SPIN code: 4470-7845

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

Balykina Julia E.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

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

Proskurin Maksim A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN code: 7406-2352

Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Klein KR, Buse JB. The trials and tribulations of determining HbA_{1c} targets for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(12):717–30. doi: 10.1038/s41574-020-00425-6
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(S1):1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayоров AY et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes mellitus.* 2019;22(S1):1–144. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM22S1
3. Бирюкова Е. В. Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью инсулина глутизин. *Сахарный диабет.* 2011;14(4):46–50. [Biryukova EV. Effective and safe control of glycemia with insulin Apidra — the recipe for success of type 2 diabetes prophylaxis. *Diabetes mellitus.* 2011;14(4):46–50. (In Russ).]. doi: 10.14341/2072-0351-5816
4. Almeida P, Silva T, Acurcio F et al. Quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus using insulin analog glargine compared with nph insulin: a systematic review and policy implications. *Patient.* 2018;11(4):377–89. doi: 10.1007/s40271-017-0291-3
5. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabet Med.* 2020;37(4):522–31. doi: 10.1111/dme.13891
6. Bain S, Feher M, Fisher M et al. A review of the NG17 recommendations for the use of basal insulin in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(2):219–28. doi: 10.1111/dme.14180
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-п. [Govt Order October 12, 2019, #2406-p. (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
8. Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T et al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):822–31. doi: 10.1111/dom.14291
9. Marra LP, Araújo VE, Silva TB et al. Clinical Effectiveness and safety of analog glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):241–58. doi: 10.1007/s13300-016-0166-y

10. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A et al. HYPOS-1 Study Group of AMD. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(7):736–43. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.009
11. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385–99. doi: 10.1038/nrendo.2017.39
12. Sussman M, Jennifer J, Haller MJ et al. Estimated lifetime economic burden of Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(2):121–30. doi: 10.1089/dia.2019.0398
13. Вишнеvский К. А., Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П., Румянцев А. Ш., Смирнов А. В., Парцерняк С. А., Марютин П. В. Фармакоэкономика лечения МКН–ХБП: обзор литературы. *Нефрология*. 2018;22(1):38–51. [Vishnevskii KA, Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP, Rumyantsev ASH, Smirnov AV, Partsernyak SA, Maryutin PV. Pharmacoeconomics of CKD-MBD treatment: literature review. *Nephrology*. 2018;22(1):38–51. (In Russ).]. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
14. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM8664
15. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.012
16. Holman M, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–33. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
17. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;4:100–5. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100105
18. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». [Govt Decree 28.12.2021 #2505 “Govt guarantees Program about free medical aid on 2022 year and planned period 2023–2024 yy”. (In Russ).]. Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67U1.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686–93. doi: 10.2337/dc15-1990
20. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112
21. Molitch ME, Gao X, Bebu I et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Early Glomerular Hyperfiltration and Long-Term Kidney Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):854–61. doi: 10.2215/CJN.14831218
22. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–10. doi: 10.2337/db19-1046
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС. Москва, 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Compulsory Medical Insurance Fund. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of the CMI. Moscow, 2020. (In Russ).]. Доступно по: www.foms.gov.ru/upload/iblock/e10/e100830c786400232b841cec2865e44d.pdf. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 24 декабря 2012 года № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation #1942n from 24.12.2012 “Standard of primary medical aid in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema”. (In Russ).]. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoy-makulyarnom-oteko>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей. [Govt Register of the maximal manufacturers’ prices. (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.
26. Приказ Минздрава Российской Федерации от 01.10.2020 г. № 1053н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 1 типа». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation #1053n from 01.10.2020 “Standard of medical aid in diabetes mellitus type 1 in adults”. (In Russ).]. Доступно по: <https://rg.ru/2021/01/15/minzdrav-prikaz1053-site-dok.html>. Обращение к ресурсу 12.01.2022.
27. Дьяков И. Н., Зырянов С. К. Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и лисисенатида с «смейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2020;(5):4–14. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of fixed combination of insulin glargine and lisenatide with insulin degludec family in diabetes type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2020;(5):4–14. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14
28. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on hypoglycemia in patients with Type 1 Diabetes The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33–44. doi: 10.1001/jama.2017.7115
29. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in people with Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217–25. doi: 10.2337/dc15-0249
30. Davies M, Sasaki T, Gross JL et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(1):96–9. doi: 10.1111/dom.12573
31. Silva TBC, Almeida P, Araújo VE et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(8):241–54. doi: 10.1177/2042018818781414
32. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665–71. doi: 10.1016/j.jval.2011.02.001
33. 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. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ).].
34. DiezFernandez A, CaverioRedondo I, MorenoFernandez J et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):355–64. doi: 10.1007/s00592-018-1258-0

Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжёлого течения у взрослых

Колбин А. С.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹, Проскурин М. А.², Балыкина Ю. Е.²

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 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Высокая распространённость атопического дерматита (АД) и его социально-экономическое бремя делают актуальной таргетную терапию при его тяжёлом течении: назначение моноклональных антител (дупилумаб) и селективных ингибиторов янус-киназ (упадацитиниба и барицитиниба). *Цель.* Оценка технологий таргетной терапии АД тяжёлого течения у взрослых больных с позиции «государство». *Материалы и методы.* В качестве критерия эффективности выбран EASI-75 в сравнительном исследовании дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба 30 мг/сутки на отметке 24 недели, для пары дупилумаб и барицитиниб 4 мг/сутки выполнено не прямое сравнение с определением отношения шансов (ОШ) на отметке 16 недель. Для определения эффективности на 52-й неделе выполнено моделирование. Произведён расчёт прямых медицинских затрат: расходы на таргетную и местную терапию, лечение обострений и осложнений АД, на профилактику и скрининг нежелательных лекарственных реакций ингибиторов янус-киназ. Определено влияние на бюджет замены ингибиторов янус-киназ дупилумабом в течение 3 лет из расчёта на 100 чел. Проведены многосторонние анализы чувствительности. *Результаты.* Эффективность дупилумаба и упадацитиниба не различалась через 24 недели терапии (EASI-75 59,5 % [95 % ДИ: 54,4; 64,7] и 64,2 % [95 % ДИ: 59,1; 69,2] соответственно) и 52 недели (65,0 % и 69,0 % ОШ по сравнению с дупилумабом 1,1 [95 % ДИ: 0,68; 2,1]). Эффективность дупилумаба выше барицитиниба через 16 недель терапии (EASI-75 65,7 % и 48,0 % соответственно, ОШ 2,09 [95 % ДИ: 1,31; 3,35]) и через 52 недели (65,0 % и 55,7 %, ОШ по сравнению с дупилумабом 0,75 [95 % ДИ: 0,47; 0,96]). Дупилумаб экономичнее упадацитиниба на 21 % (993 495 руб. и 1 253 164 руб. на одного больного в год соответственно по анализу минимизации стоимости). Дупилумаб на 11,8 % экономичнее барицитиниба по показателю «затраты-эффективность» в течение года терапии. Применение дупилумаба вместо упадацитиниба или барицитиниба может снизить прямые медицинские расходы в течение 3 лет на 44,9 % и на 18,1 % соответственно. Анализы чувствительности подтвердили полученные результаты. *Заключение.* Технология здравоохранения терапии АД тяжёлого течения у взрослых с применением дупилумаба является экономически оправданной.

Ключевые слова: дупилумаб; упадацитиниб; барицитиниб; атопический дерматит; оценка технологий в здравоохранении

Для цитирования:

Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжёлого течения у взрослых. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):17–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-17-29>

Поступила: 10 февраля 2022 г. **Принята:** 12 февраля 2022 г. **Опубликована:** 17 февраля 2022 г.

Clinical-economic analysis of the target therapy in severe atopic dermatitis in adults

Kolbin AS^{1,2}, Gomon YuM¹, Proskurin MA², Balikina YuE²

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 — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Target therapy of severe atopic dermatitis (AD) is actual because AD has a high prevalence and social-economic burden. Target therapy consists of monoclonal antibodies (dupilumab) as well as janus kinase inhibitors (upadacitinib and baricitinib). *Aim.* Health technology assessment of the severe AD target therapy in adults. *Materials and methods.* EASI-75 has been chosen as efficacy criterion in the clinical trial of dupilumab 300 mg every 2 weeks and upadacitinib 30 mg od during 24 weeks, indirect treatment comparison for dupilumab and baricitinib 4 mg od with odds ratio (OR) during 16 weeks has been performed. Modelling with “Tree of decision” method was made for comparable efficacy evaluation on 52-d week of the treatment. Direct medical cost has been calculated for: target and topic therapy, complications, prophylaxis of janus kinase inhibitors side effects. Budget impact analysis for janus kinase inhibitors substitution with dupilumab during 3-years horizon on 100 pts was

performed. Multilateral sensitivity analyses were made for results validation. *Results.* Efficacy of dupilumab and upadacitinib on point 24 w were equal (EASI-75 59,5 % [95 % CI: 54,4; 64,7] and 64,2 % [95 % CI: 59,1; 69,2] accordingly) and on 52 w (65,0 % and 69,0 %, OR vs dupilumab 1,1 [95 % CI: 0,68; 2,1]). Dupilumab has more efficacy than baricitinib on 16 w of therapy (EASI-75 65,7 % and 48,0 % accordingly, OR 2,09 [95 % CI: 1,31; 3,35]) and on 52 w (65,0 % and 55,7%, OR vs dupilumab 0,75 [95% CI: 0,47; 0,96]). Dupilumab had economic advantages on 21 % vs upadacitinib during year (993 495 Rub. and 1 253 164 Rub. per patient accordingly based on cost-minimization analysis). Dupilumab was on 11,8 % more economic vs baricitinib based on cost-effective analysis during one year of therapy also. Substitution of janus kinase inhibitors on dupilumab can lead to budget saving on 18,1–44,9 % during 3 years. Results were confirmed by sensitivity analyses. *Conclusion.* Health Technology of the severe AD treatment in adults with dupilumab is an economic proved.

Keywords: dupilumab; upadacitinib; baricitinib; atopic dermatitis; health technology assessment

For citation:

Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balikina YuE. Clinical-economic analysis of the target therapy in severe atopic dermatitis in adults. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;1:17–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-17-29>

Атопический дерматит (АД) — системное хроническое заболевание с преимущественным поражением кожных покровов, в патогенезе которого определяющую роль играет повышенная продукция медиаторов воспаления [1, 2]. АД является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний кожи с распространённостью 3,1–5,5 % во взрослой популяции [3].

При тяжёлом течении заболевания кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений — 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца). Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна. По европейским данным, среднетяжёлое и тяжёлое течение АД отмечается у 36 и 15 % взрослых больных соответственно [4]. Для данной группы больных социально-экономическое бремя заболевания больше, нежели при лёгком течении, ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациента и производительность труда. При этом течение АД часто осложняется развитием вторичного инфекционного процесса (бактериального, вирусного или микотического) [5]. АД тяжёлого течения часто ассоциирован с высоким риском развития аллергического ринита, бронхиальной астмы (БА), крапивницы и др. [6].

Социально-экономическое бремя АД тяжёлого течения уже было изучено ранее [7]. Было показано, что АД имеет высокий индекс воздействия на экономическое положение пациентов и здравоохранение. На основании моделирования была выдвинута гипотеза о том, что современная терапия АД тяжёлого течения с помощью таргетных препаратов, в том числе иммунобиологических (дупилумаба), может существенным образом повлиять на экономические потери вследствие заболевания.

Основные принципы лечения АД изложены в Клинических рекомендациях [8]. Как известно, лечение АД имеет следующие цели:

- достижение ремиссии заболевания (устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление её защитных свойств);
- профилактика развития тяжёлых форм АД и осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни больных.

Терапия больных с тяжёлым течением АД включает как наружные, так и системные средства. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первого ряда для местной противовоспалительной терапии. Также применяются ингибиторы кальциневрина, антибактериальные и противовирусные наружные средства (по требованию). Для системной терапии только у взрослых больных АД применяется циклоспорин, который может оказывать наряду с лечебным и токсическое воздействие (нефротоксичность, лимфопролиферативные процессы и т. п.). Системные ГКС используют в терапии больных АД только для купирования обострений при тяжёлом течении заболевания. Также применяют не по показанию антигистаминные препараты.

В качестве средства таргетной терапии в Клинических рекомендациях представлен дупилумаб, рекомендованный при АД среднетяжёлого и тяжёлого течения, действие которого направлено на подавление основных механизмов воспаления [9]. Он является первым в классе моноклональных антител с показанием «атопический дерматит», блокирующим передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путём специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов этих ключевых для патогенеза АД цитокинов, что сопровождается улучшением симптоматики АД. Эффективность и безопасность препарата для лечения тяжёлого АД

были доказаны как в ходе клинических испытаний, так и в реальной практике [10]. В нашей стране он с 2020 г. включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖН-ВЛП) [11].

Несомненный интерес для терапии АД представляет также группа селективных ингибиторов янус-киназ [12], хотя они не включены пока в отечественные рекомендации по лечению АД. Ингибиторы янус-киназ относятся к группе пероральных таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов — факторов воспаления [13]. Целью применения ингибиторов янус-киназ является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное «выключение» JAK/STAT-системы в целом. Необходимо учитывать, что селективность действия ингибиторов янус-киназ является относительной и зависит от дозы препарата и его концентрации в крови, метода исследования (биохимический или клеточный), степени проникновения лекарственного вещества в ткань, генетических факторов. Отсюда и различия в их клинической эффективности, при этом следует отметить, что терапия ингибиторами янус-киназ ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса, что может быть связано с подавлением активности интерферона и ИЛ-15, которые играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций [14].

В нашей стране одобрены для применения у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением АД два ингибитора янус-киназ: упадацитиниб и барицитиниб [15, 16]. Оба препарата включены в Перечень ЖНВЛП [17].

Высокая распространённость АД и его социально-экономическая значимость делают расширение возможностей его таргетной терапии за счёт увеличения перечня эффективных препаратов актуальным направлением современной клинической медицины. Тем не менее важно и клинико-экономическое сравнение различных опций лечения, прежде всего дупилумаба (как единственного средства таргетной терапии в Клинических рекомендациях) с двумя другими вышеназванными препаратами, что и явилось **целью** данной работы. По её результатам представляется важным обоснование рационального использования бюджетных средств при таргетной терапии взрослых пациентов с тяжёлым течением АД.

Методология / Methodology

На первом этапе исследования был проведён поиск оптимального критерия для оценки клинической эффективности всех рассматриваемых препаратов (дупилумаба, барицитиниба и упадацитиниба). В ка-

честве такого критерия был использован индекс тяжести и площади экземы (англ. — *eczema area and severity index*, EASI) [18]. Сам показатель EASI-75 отражает долю пациентов, достигших улучшения не менее 75 % от исходного значения индекса.

Анализ литературы показал, что в настоящее время отсутствуют данные, которые позволили бы применить единый подход к сравнительной оценке эффективности всех 3 препаратов. Так, для сравнения эффективности дупилумаба 300 мг и упадацитиниба 30 мг использовано рандомизированное контролируемое 24-недельное исследование (РКИ) [19]. По его результатам установлено, что EASI-75 для дупилумаба и упадацитиниба к 24-й неделе терапии не отличались (59,2 и 64,5 % соответственно, $p=0,21$). В продлённой фазе РКИ AD-UP-терапии упадацитинибом продемонстрировано, что доля пациентов, достигших показателя EASI-75, практически не увеличивалась к 52-й неделе терапии и составила 69 % (95 % ДИ: 63,7 %; 74,3 %) [20].

Следует отметить, что в Российской Федерации упадацитиниб зарегистрирован в таблетках замедленного высвобождения, покрытых плёночной оболочкой, по 15 мг. Эффективность упадацитиниба в дозе 15 мг в сутки при тяжёлом течении АД в сравнении с дупилумабом в прямых сравнительных исследованиях не оценивалась. Ранее было показано, что эффективность препарата в дозе 15 мг в сутки уступает таковой при применении его в дозе 30 мг в сутки [21]. Так, количество больных, ответивших на терапию упадацитинибом в дозе 30 мг в сутки, было статистически значимо выше, чем в группе, где этот препарат применялся в дозе 15 мг в сутки (63,9 % (ДИ 58,4; 69,4 %) и 51,7 % (ДИ 46,0; 57,5 %) соответственно). Нами сделано научно обоснованное допущение, что одновременный приём двух таблеток препарата по 15 мг будет соответствовать хорошо изученному действию таблеток в 30 мг. В пользу этого говорят исследования фармакокинетики упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг [22]. Основные параметры таблеток упадацитиниба замедленного высвобождения 15 мг в 2 раза ниже, чем таблеток замедленного высвобождения 30 мг (максимальная концентрация в крови 31,1 нг/мл и 63,7 нг/мл; площадь под фармакокинетической кривой 265 нг в ч/мл и 477 нг в ч/мл соответственно). При этом время установления максимальной концентрации в крови и период полувыведения из плазмы крови не различаются (1,8 ч и 2,0 ч; 21,9 ч и 18,1 ч соответственно). Как известно, равновесная концентрация препаратов в крови устанавливается через 5 периодов их полувыведения [23]. Следовательно, уже через 5 дней приёма упадацитиниба в суточной дозе 30 мг не будет различий в равновесной концентрации, а следовательно эффекте, при приёме двух таблеток по 15 мг одновременно или одной таблетки в 30 мг. Вышеприведённые значения дают основание рас-

смотреть клинико-экономические различия дупилумаба 300 мг каждые 2 недели и упадацитиниба 30 мг в сутки с учётом отечественных реалий регистрации последнего, т. е. из расчёта одновременного приёма 2 таблеток по 15 мг 1 раз в сутки.

Опубликованные в настоящее время данные позволили для оценки сравнительной эффективности дупилумаба и барицитиниба провести не прямое сравнение действия препаратов в течение 16 недель на основании результатов 3 крупных исследований. В исследовании LIBERTY AD CHRONOS оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии дупилумаба и топических стероидов [24]. Было продемонстрировано, что к 16-й неделе параметр EASI-75 составил 65,7 %, а по шкале глобальной оценки исследователя (IGA) необходимые 0–1 балла были у 39 % больных. В исследовании BREEZE-AD3 эффект в 0–1 баллов по IGA при монотерапии барицитинибом 4 мг/сутки составил 45,7 % больных на 16-й неделе, в то же время показатель EASI-75 составил 48 % [25]. Для исследования отношения шансов (ОШ) использована автоматизированная система, рекомендованная Канадским агентством по использованию лекарств и технологий в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) [26]. ОШ при сравнении с применением только топических стероидов для дупилумаба 300 мг составило 5,62 (95 % ДИ: 3,89; 8,13), такой же показатель для барицитиниба 4 мг в сутки — 3,3 (95 % ДИ: 1,8; 6,0). Вычисление ОШ на основе этих данных показало достоверное преимущество дупилумаба перед барицитинибом по параметру EASI-75 через 16 недель — ОШ 2,09 (95 % ДИ: 1,31; 3,35).

Оценка экономической эффективности применения альтернативных стратегий проведена с позиции плательщика «Система здравоохранения».

Для экономического анализа в случае равной клинической эффективности использовался анализ минимизации затрат (для пары дупилумаб — упадацитиниб), в случае достоверных различий в эффективности (дупилумаб — барицитиниб) — анализ «затраты-эффективность» с расчётом соответствующего показателя (англ. — cost-effectiveness ratio, CER). Расчёт осуществлялся по формуле:

$$CER = Z/\Delta\phi,$$

где Z — затраты;
 $\Delta\phi$ — эффективность [27].

С учётом хронического характера заболевания и необходимости длительного проведения лекарственной терапии горизонт моделирования составил 1 год. Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана модель (рис. 1), так как результаты по оценке сравнительной клинической эффективности препаратов дупилумаба, упадацитини-

ба и барицитиниба не охватывают горизонт в 1 год (52 недели), основная характеристика данных для моделирования приведена в табл. 1. Повторим, что ингибиторы янус-киназ не входят в Клинические рекомендации, и данное моделирование представляет собой научное допущение для определения прямых расходов на год лечения. При построении модели «дерево решений» принято в расчёт, что:

- Первый шаг модели — для упадацитиниба 24 недели, для барицитиниба — 16 недель, следующий шаг — 8 недель до достижения 32 недель терапии — срок, начиная с которого имеются сведения об изменении эффективности сравниваемых стратегий [24, 25]. Следующий шаг — 52 недели.
- В случае неэффективности стартового режима терапии, а также в случаях развития серьёзных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) переключение на альтернативные режимы осуществлялось исходя из того, что одобренными стратегиями системной терапии АД при среднетяжёлом и тяжёлом течении в случаях неэффективности топических средств, согласно Российским клиническим рекомендациям, являются дупилумаб и циклоспорин [8]. Соответственно, было сделано допущение, что при неэффективности дупилумаба назначали циклоспорин, при его неэффективности — поддерживающую терапию (топическая терапия). В случаях неэффективности упадацитиниба или барицитиниба было сделано допущение, что альтернативной схемой терапии является дупилумаб, при его неэффективности — циклоспорин, а при его неэффективности — топическая терапия.
- Отсутствие эффекта (EASI-75), обострения заболевания, а также случаи госпитализации пациентов в стационар / обращений за медицинской помощью амбулаторно равновероятны в течение всего периода наблюдения.

При расчёте экономических показателей учитывались только прямые медицинские затраты: стоимость таргетной и местной терапии АД; затраты на лечение обострений и осложнений АД; затраты на профилактику и скрининг НЛР.

Расчёт стоимости препаратов проведён на основании предельной отпускной цены производителя с учётом НДС (10 %) [34] (табл. 2). Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, расчёт затрат производился на основании данных российского фармацевтического портала «Фарминдекс.рф» [35].

Расчёт прямых медицинских затрат осуществлён на основании средних нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи согласно Программе государственных гарантий оказания медицинской помощи (ПГГ) на 2022 год —

Эффективность различных технологий лечения атопического дерматита

Таблица 1

Table 1

Efficacy of the different technologies of atopic dermatitis treatment

Препарат (+ топические ГКС) / Drug (+ topical steroids)	Длительность (недели) / Time (weeks)	EASI-75 (%)	Источник / Reference
Сценарий 1 / Scenario 1			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	24	59,5 [95 % ДИ: 54,4; 64,7]	[19]
Упадацитиниб 30 мг в сутки	24	64,2 [95 % ДИ: 59,1; 69,2]	[19]
Сценарий 2 / Scenario 2			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	16	65,7 ОШ в сравнении с барицитинибом 2,09 [95% ДИ: 1,31; 3,35] p=0,002	Объединённый анализ [24, 28]
Барицитиниб 4 мг в сутки	16	48,0	[29, 30]
Сведения, использованные при экономических расчётах на 1 год терапии / Data for economic calculation on one year therapy			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	32–52	65,0	[24]
Упадацитиниб 30 мг в сутки	48–52	69,0 ОШ по сравнению с дупилумабом 1,1 [95% ДИ: 0,68; 2,1]	[31]
Барицитиниб 4 мг в сутки	32–52	55,7 ОШ по сравнению с дупилумабом 0,75 [95% ДИ: 0,47; 0,96]	[32]
Циклоспорин	32–52	47	[33]

Примечание: ГКС — глюкокортикостероид.

Note: ГКС — glucocorticosteroid.

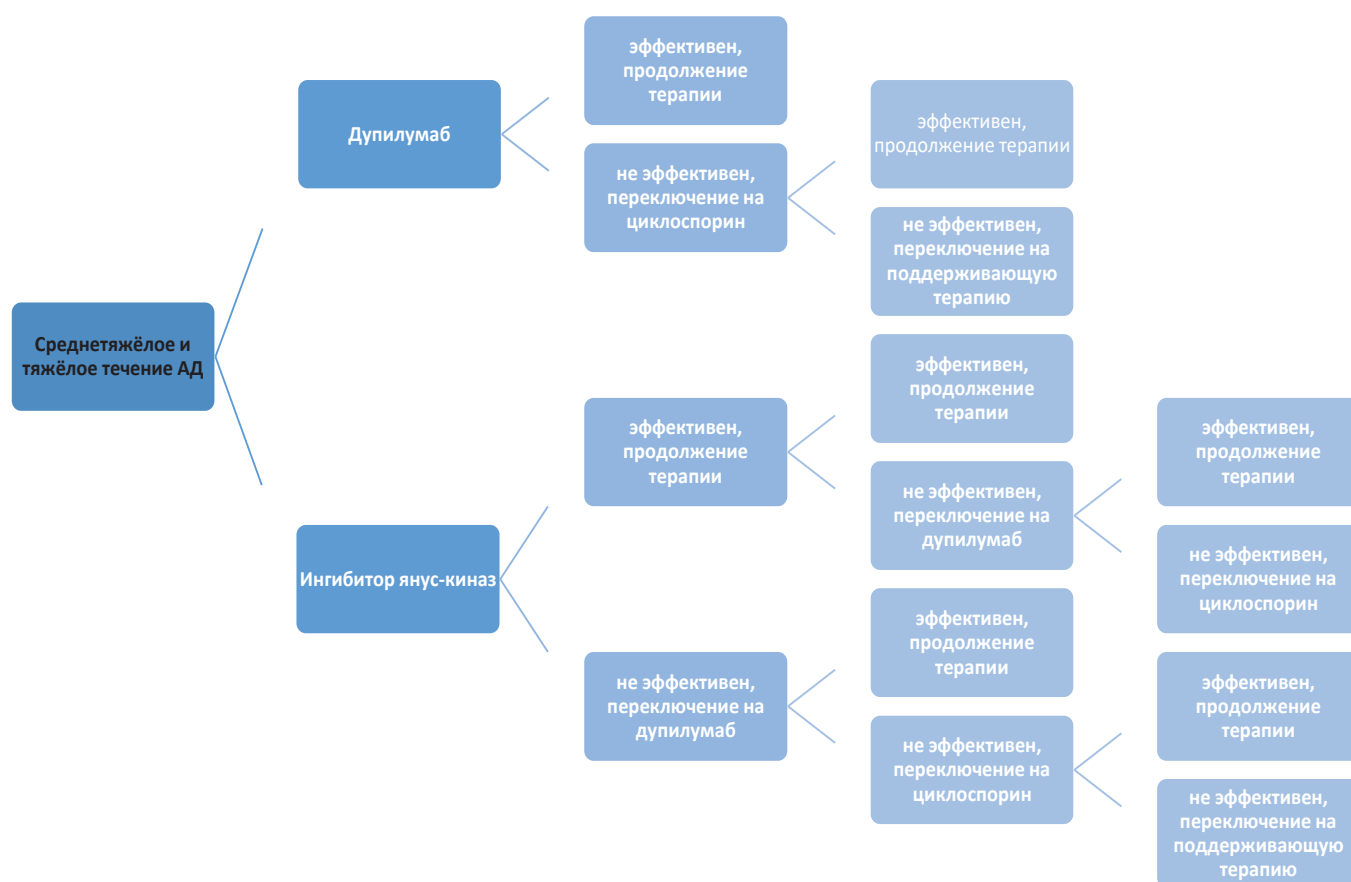


Рис. 1. Схема моделирования ведения пациента с атопическим дерматитом (для клинко-экономического анализа)
Fig. 1. Scheme of modelling for atopic dermatitis treatment (for clinical-economic analysis)

Таблица 2

Затраты на анализируемые лекарственные препараты

Table 2

Cost of drugs

Препарат (МНН, торговое наименование, форма выпуска) / Drug (INN, trade name, SKU)	Предельная отпускная цена (руб.) / Maximal manufacturing price (Rub.)	Предельная отпускная цена с НДС (руб.) / Maximal manufacturing price with VAT (Rub.)	Суточная доза / Dose per day	Стоимость терапии в мес./год (руб.) / Cost month/year (Rub.)
Дупилумаб («Дуликсент»). Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 2 мл № 2	69 552	76 507,20	Первая доза 600 мг, затем по 300 мг 2 раза в месяц	Первый месяц — 114 760,8; последующие — 76 507,2 / первый год — 1 032 849,6, последующие — 994 593
Упадацитиниб («Ранвэк»). Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой, 15 мг № 30	40 977,83	45 075,61	30 мг в сутки	90 151,22 / 1 081 814,64
Барицитиниб («Олумиант»). Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 4 мг № 28	40 258,92	44 284,81	4 мг в сутки	47 448,01 / 569 376
Циклоспорин	-	Среднее	3 мг/кг в сутки — 200 мг, 1 мг — 0,68	136 / 1 632

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НДС — налог на добавленную стоимость.
Notes: MHN — INN — international nonproprietary name; SKU — stock keeping unit; НДС — VAT — value added tax.

норматив финансовых затрат при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара составляет 37 316 руб., дневного стационара — 23 192,70 руб., амбулаторно — 1 599,80 руб. [36].

Стоимость стационарного лечения определена по формуле [37]:

$$CC = HФЗ \times КП \times КЗ \times КД,$$

где CC — стоимость одного случая госпитализации в стационар;

$HФЗ$ — норматив финансовых затрат;

$КП$ — коэффициент приведения среднего норматива финансовых затрат на единицу объёма предоставления медицинской помощи;

$КЗ$ — коэффициент относительной затратоёмкости;

$КД$ — коэффициент дифференциации.

Учитывали, что $КП$ для круглосуточного стационара составлял 0,6, для дневного стационара — 0,65. Коэффициент дифференциации был признан равным 1.

Кроме стоимости таргетной терапии учитывали следующие затраты на применение лекарственных препаратов: циклоспорина, системных ГКС, антигистаминных препаратов. Дозы, длительность при-

менения и стоимость указанных препаратов были определены ранее на основании инструкций по медицинскому применению, а также клинических рекомендаций по лечению АД, частота назначения отдельных групп — по результатам ранее опубликованного экспертного опроса [7]. Виды затрат в связи с лечением осложнений АД представлены в табл. 3. Для осложнений и обострений АД частота, количество обращений за медицинской помощью и её вид также были определены на основании ранее опубликованного экспертного опроса [7].

Согласно результатам собственного непрямого сравнения безопасности альтернативных стратегий системной таргетной терапии АД не получено статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений (НЯ), потребовавших прекращения терапии, частоте серьёзных НЯ и тяжёлых инфекций.

С учётом возможных отклонений лабораторных показателей на фоне терапии упадацитинибом (нейтропения, лимфопения, увеличение уровня трансаминаз, дислипидемия), требующих отмены терапии, показан их рутинный мониторинг, который, согласно инструкции по медицинскому применению, перед началом терапии проводится однократно, затем «в соответствии с обычным ведением пациента» [16].

Таблица 3
Table 3

Затраты на лечение осложненных атопического дерматита

Cost of complications in atopic dermatitis

Осложнение / Complication	Ежегодная частота / Annual frequency	Обращения / Source	Количество обращений в год / Annual amount	KCG / DRG	K3 / Cost ratio	КП / Average Ratio	НФЗ (руб.) / Finance normative (Rub.)	Итого (руб.) / Total (Rub.)
Вторичная бактериальная инфекция	48 %	КС	1,25	st06.002	0,80	0,6	37 316,00	22,389.60
		ДС	3,75	ds06.001	1,54	0,65	23 192,70	87,059.60
Микотическая инфекция	25 %	КС	1	st06.002	0,80	0,6	37 316,00	17,911.68
		ДС	2,5	ds06.001	1,54	0,65	23 192,70	58,039.73
Вирусная инфекция	14 %	КС	1,33	st12.008	1,18	0,6	37 316,00	35,138.24
		ДС	2,5	ds12.006	1,16	0,65	23 192,70	43,718.24
Доброкачественная лимфаденопатия	15 %	ДС	1,3	ds12.006	1,16	0,65	23 192,70	22,733.48
		КС	1	st21.007	0,51	0,6	37 316,00	11,418.70
Осложнения офтальмологические	18 %	ДС	2	ds21.001	0,39	0,65	23 129,70	11,758.70

Примечания: КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар; НФЗ — норматив финансовых затрат; К3 — коэффициент затратоёмкости; КП — клинико-статистическая группа, КП — коэффициент приведения среднего норматива.
Notes: DRG — drug related group; КС — hospital; ДС — day stay hospital.

Принято в расчёт, что повторная оценка лабораторных показателей проводится ежеквартально — в первый год 5 раз, в последующие — 4 раза в год [36]. Также тактика в контроле изменений лабораторных показателей (нейтропения, лимфопения, увеличение уровня трансаминаз, дислипидемия) на фоне терапии касается и препарата «барицитиниб» [6]. Общая стоимость мониторинга показателей составила 7 525 руб. в первый год, в последующие — 6 020,40 руб. в год. Кроме того, учтён скрининг на выявление латентных форм туберкулёза, вирусного гепатита В и С ввиду рисков их реактивации на фоне иммуносупрессивной терапии. Скрининговое обследование на выявление латентных форм туберкулёза финансируется за счёт средств Федеральной программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [38] — затраты составляют 474,1 руб. в год.

На заключительном этапе исследования был проведён вероятностный анализ чувствительности полученных результатов с отклонением ключевых параметров модели — эффективности альтернативных стратегий, а также стоимости лекарственных препаратов.

Результаты / Results

Сценарий 1.

Сравнение дупилумаб — упадацитиниб

Клиническая эффективность дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба 30 мг в сутки при тяжёлом АД через 24 нед. не различается (см. табл. 1): при сравнении EASI-75 для этих групп больных доверительные интервалы полученных значений пересекаются, что и свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. На основании этих данных выполнен анализ минимизации стоимости. Установлено, что применение дупилумаба обладает большей экономической ценностью, поскольку прямые лекарственные расходы на его использование меньше. Так, стоимость терапии дупилумабом в течение 24 недель составит 497 296,80 руб./пациент, а упадацитинибом — 540 907,2 руб./пациент. Если считать, что эффективность одинакова и через год терапии, то в результате анализа минимизации получим, что применение дупилумаба дешевле на 4,5 % в первый год, а в каждый последующий — на 8,1 %. Тем не менее если рассматривать результаты моделирования на 52 недели, то с учётом различных переходов состояний экономическая составляющая процесса лечения будет выглядеть иначе (рис. 2). Результаты оценки прямых медицинских затрат на 1 год терапии при назначении альтернативных стратегий приведены на рис. 2.

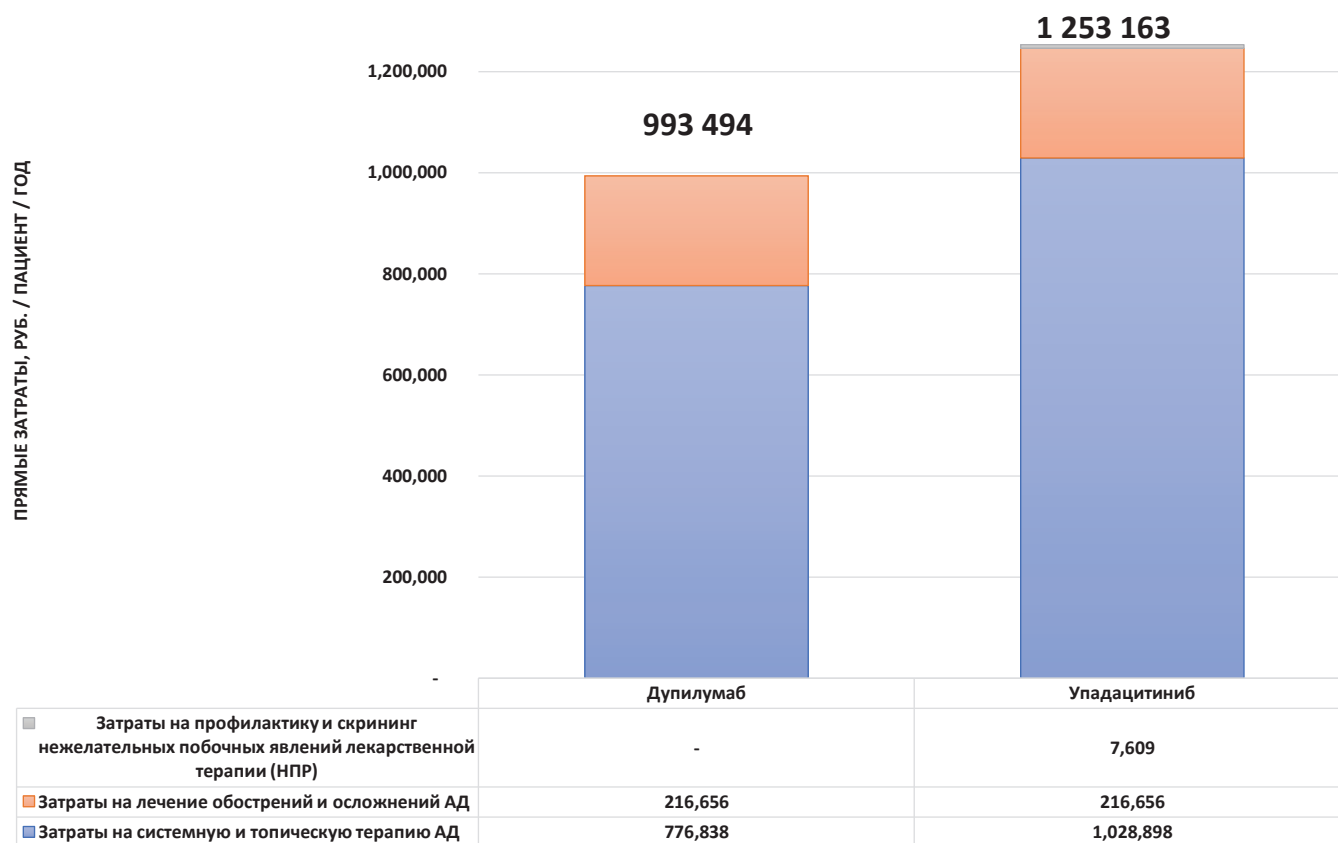


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования 1 год)

Fig. 2. Total direct cost of an atopic dermatitis treatment per patient (modelling horizon is one year)

Примечание: АД — атопический дерматит.

Note: АД — atopic dermatitis.

Анализ минимизации затрат в паре дупилумаб — упадацитиниб показывает, что при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при применении упадацитиниба — 1 253 164 руб. Суммарные затраты при использовании дупилумаба оказались на 21 % ниже и составили 993 495 руб. в расчёте на одного пациента. Разница в затратах возникала вследствие различной стоимости курса терапии — в группе дупилумаба они составляли 776 838 руб. в расчёте на одного пациента против 1 028 898 руб. при использовании стратегии упадацитиниба, что выше соответствующих затрат в группе дупилумаба на 32,4 %.

Таким образом, при отсутствии статистически значимых различий в эффективности дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба в дозе 30 мг в сутки при тяжёлом течении АД отмечается большая экономичность применения дупилумаба, оценённая по разнице прямых, в том числе лекарственных, медицинских затрат.

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен

вероятностный анализ чувствительности, который выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость препаратов. Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из представленных на рис. 3 данных, при одновременном многократном изменении таких параметров, как EASI-75 и стоимость препаратов, стратегия применения дупилумаба продолжала оставаться менее затратным вариантом таргетной терапии.

В качестве дополнительной оценки экономических параметров дупилумаба был проведён анализ влияния на бюджет (АББ), при котором было принято, что в 0-й год в 100 % случаев стартовым режимом была терапия упадацитинибом в дозе 30 мг/сут. Оценены прямые медицинские затраты в случаях замены упадацитиниба дупилумабом в первый год у 25 % больных, во 2-й — 50 %, в 3-й — 100 %. Если рассматривать расходы на 100 больных, то в первый год ожидается снижение расходов на 5,2 %, на 30,3 % во 2-й год и на 45 % — в 3-й (рис. 4).

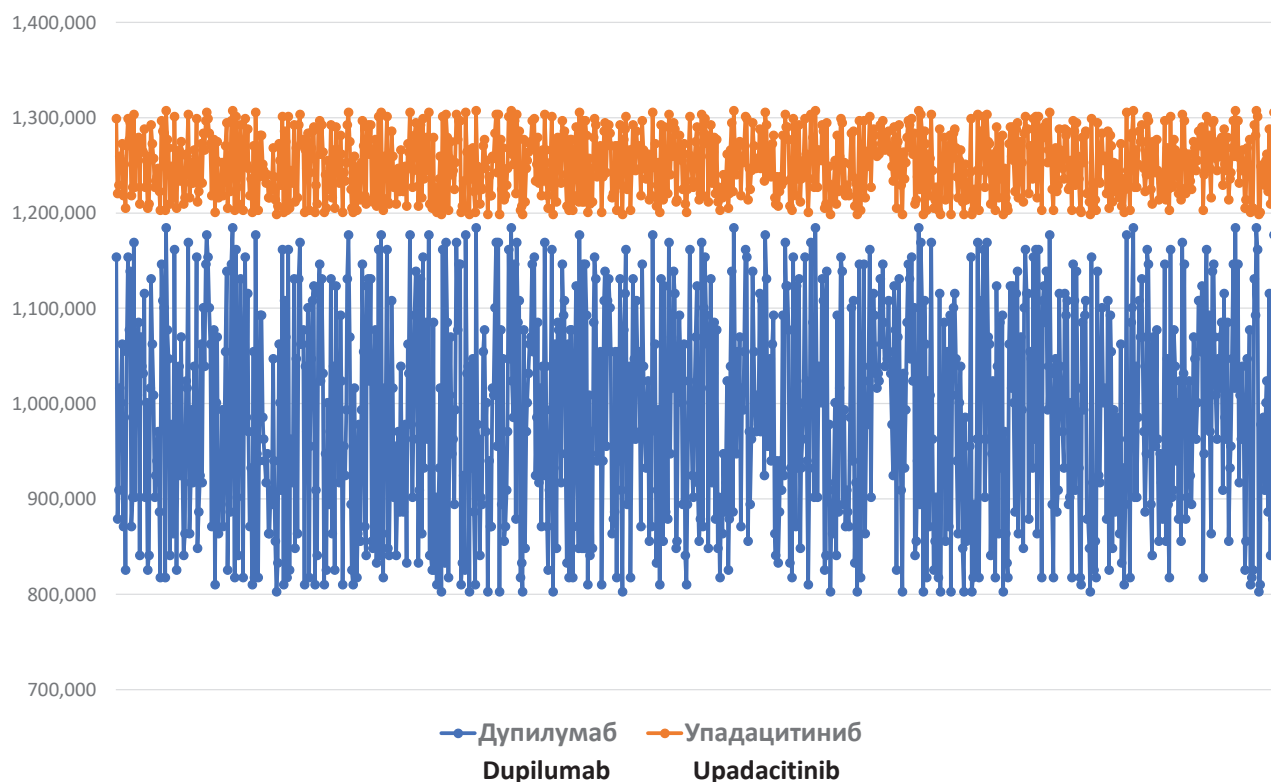


Рис. 3. Анализ чувствительности при изменении эффективности и суммарных затрат
Fig. 3. Sensitivity analysis of efficacy and total cost changing

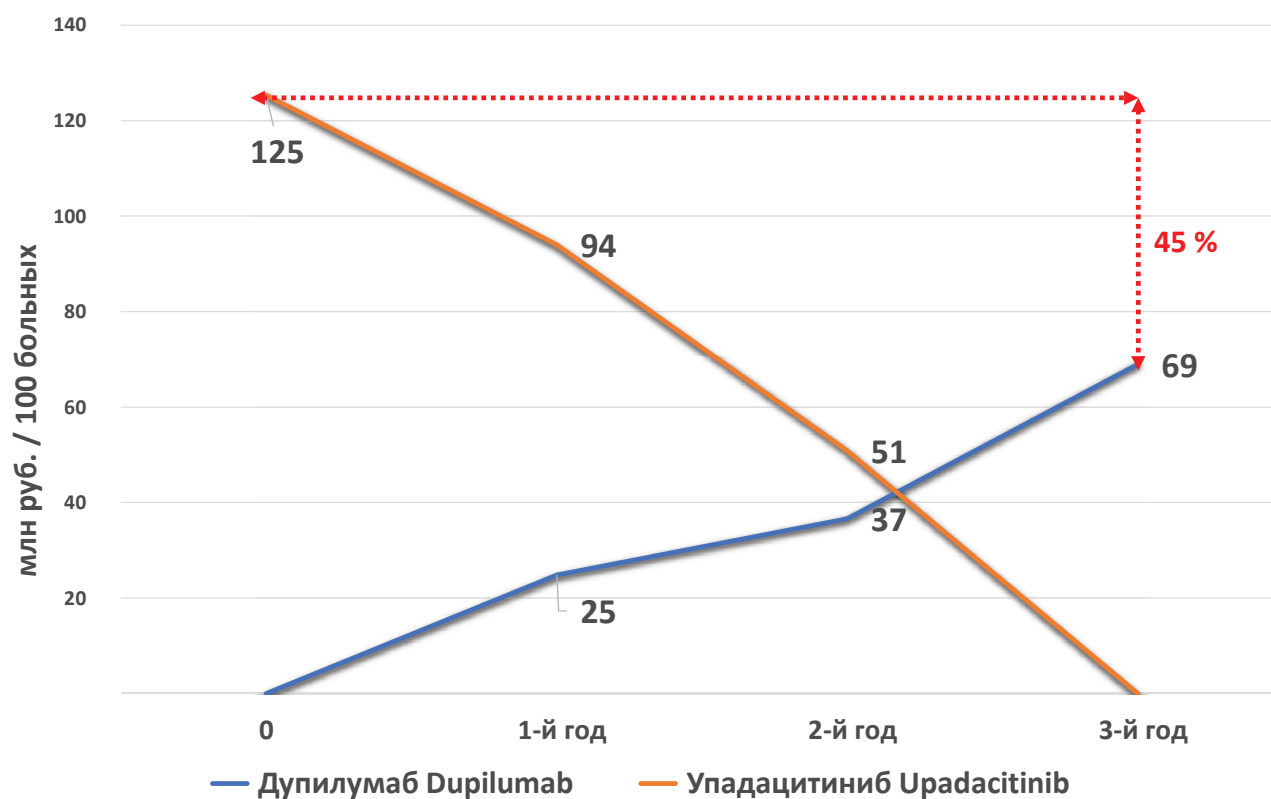


Рис. 4. Изменение прямых медицинских расходов на 100 больных с тяжёлым атопическим дерматитом при последовательной замене упадациитиниба дупилумабом (объяснения в тексте)
Fig. 4. Direct cost changing in the treatment of 100 pts with severe atopic dermatitis in upadacitinib substitution on dupilumab (explanation in the text)

Анализ чувствительности результатов АВБ, проведённый путём многократного изменения ключевых показателей (численность больных и стоимость лекарственных препаратов), подтвердил устойчивость полученных данных (имеются в редакции).

Сценарий 2.

Сравнение дупилумаба — барицитиниба

При сравнении дупилумаба и барицитиниба установлено, что последний имеет меньшую стоимость через 16 недель лечения (344 274 руб. и 189 792 руб. соответственно). При горизонте моделирования 1 год разница в затратах уменьшилась: при применении дупилумаба — 975 108 руб., а барицитиниба — 947 264 руб. в расчёте на одного пациента.

Вместе с тем надо рассматривать экономическую эффективность, базирующуюся на понимании того, сколько надо заплатить за единицу клинической. Это возможно сделать через параметр «стоимость/эффект». Напомним, что дупилумаб по результатам непрямого сравнения достоверно эффективнее барицитиниба на этапе 16 недель и по итогам года (табл. 1). Показатели CER (cost-effectiveness ratio) через 52 недели для стратегий дупилумаба и барицитиниба составили 1 500 165 руб. и 1 700 654 руб. соответственно. Параметр CER для дупилумаба ниже, что свидетельствует о том, что на 1 % эффективно-

сти затраты на его применение будут на 11,8 % ниже, чем при применении барицитиниба.

Итак, при сравнении данных стратегий по параметру EASI-75 можно заключить, что дупилумаб в качестве средства таргетной терапии АД среднетяжёлого и тяжёлого течения более экономически целесообразен в сравнении с барицитинибом по соотношению стоимости и эффективности.

Вероятностный анализ чувствительности, выполненный путём многократного одновременного изменения показателей эффективности и стоимости препаратов, подтвердил правильность вышеприведённого вывода.

При проведении АВБ на 100 больных было сделано допущение, что в 0-й год в 100 % случаев стартовой технологией является терапия барицитинибом. Оценены прямые медицинские затраты в случаях увеличения доли дупилумаба вместо барицитиниба в 1-й год до 25 %, 2-й — 50 %, 3-й — 100 % случаев. Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение трёх лет АВБ представлено на рис. 5.

Таким образом, анализ изменения средневзвешенных затрат демонстрирует следующее: использование дупилумаба в качестве средства таргетной терапии АД среднетяжёлого и тяжёлого течения вместо барицитиниба в целевой популяции приводит к снижению общих затрат на 18,1 % в течение 3 лет.

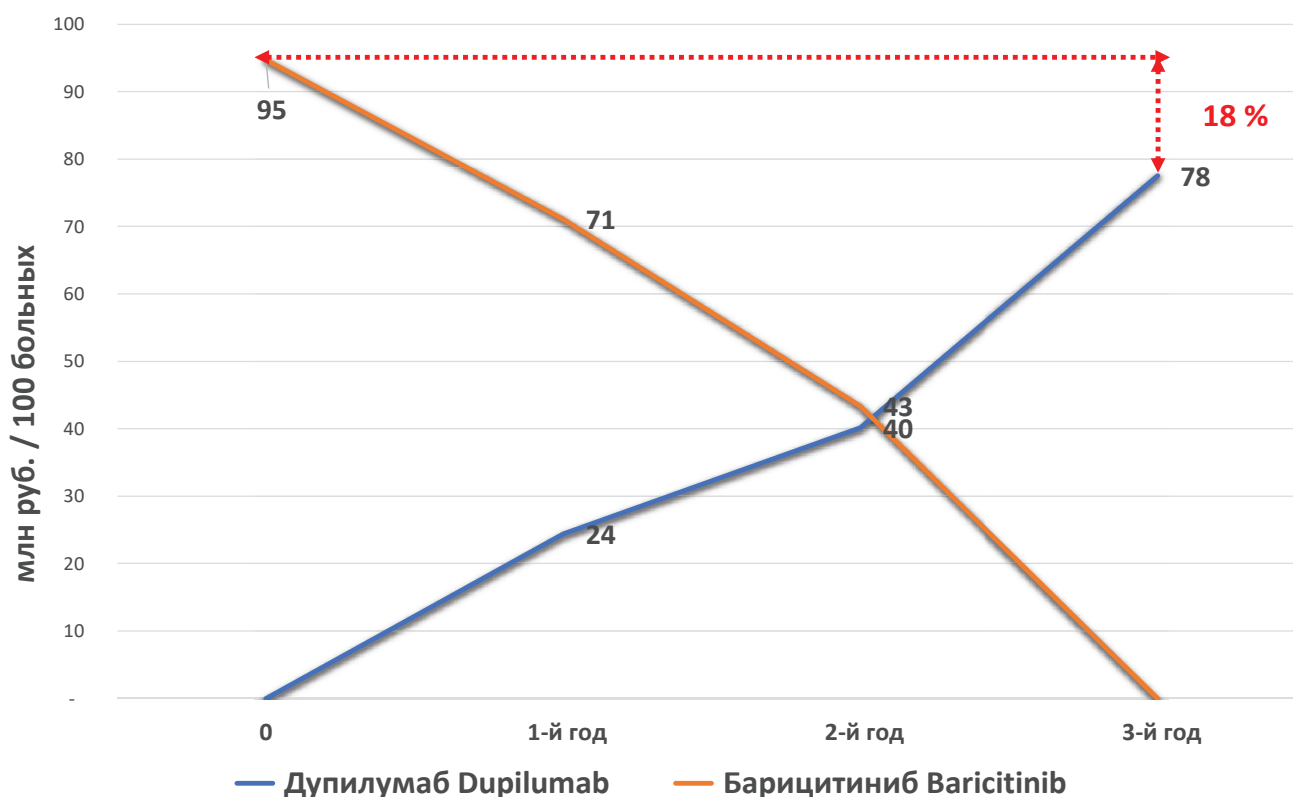


Рис. 5. Изменение прямых медицинских расходов на 100 больных с тяжёлым АД при замене барицитиниба дупилумабом (объяснения в тексте)

Fig. 5. Direct cost changing in the treatment of 100 pts with severe atopic dermatitis in baricitinib substitution on dupilumab (explanation in the text)

Выводы / Conclusions

1. Дупилумаб является экономически оправданным вариантом таргетной терапии atopического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения у взрослых.
2. Стратегия лечения atopического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения у взрослых с применением дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели по результатам моделирования прямых медицинских затрат в горизонте одного года экономичнее применения упадацитиниба в дозе 30 мг в сутки на 21 % (993 495 руб. и 1 253 164 руб. на одного больного соответственно по анализу минимизации стоимости).
3. За счёт большей эффективности дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели на 11,8 % экономичнее, чем барицитиниб 4 мг в сутки по показателю «затраты-эффективность» при лечении АД тяжёлого течения у взрослых в течение года терапии.
4. При моделировании влияния на 3-летний бюджет применения дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели вместо упадацитиниба 30 мг в сутки или

барицитиниба 4 мг в сутки ожидается снижение прямых медицинских расходов на 44,9 % и на 18,1 % соответственно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санofi Россия», получены независимые результаты, проверенные многократными анализами чувствительности.

Conflict of interests. JSC “Sanofi Russia” has sponsored of this analysis, independent results were received, numerous analyzes of sensitivity have confirmed results.

Участие авторов. Колбин А. С. — концепция исследования, написание и редактирование статьи; Гомон Ю. М. — литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи; Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. — математическое моделирование.

Participation of authors. Kolbin AS — the concept of research, writing and editing the article; Gomon YuM — literary search, collection and analysis of material, writing the article; Proskurin MA, Balykina YuE — mathematical modeling.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

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, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Гомон Юлия Михайловна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

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

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

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

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

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

Gomon Yulia M.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Dr. Sci. (Med.), assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Proskurin Maksim A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Balykina Julia E.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

PhD in Physico-Mathematical Sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136–43. doi: 10.1056/NEJMra2023911
2. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021;48(2):130–9. doi: 10.1111/1346-8138.15664
3. Price KN, Krase JM, Loh TY et al. Racial and ethnic disparities in global Atopic Dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):378–80. doi: 10.1111/bjd.18938
4. Megna M, Patruno C, Balato A et al. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(6):443–52. doi: 10.1007/s00403-017-1739-y
5. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3–12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002
6. Carrasosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in Atopic Dermatitis: An Update and Review of Controversies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(6):481–6. doi: 10.1016/j.ad.2020.04.009
7. Крысанов И. С., Крысанова В. С., Карпов О. И., Ермакова В. Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2019;(4):4–14. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(4):4–14. (In Russ).]. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-14
8. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. [Atopic Dermatitis. Clinical Guidelines 2021 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
9. Agache I, Song Y, Posso M et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI Biological Guidelines. *Allergy.* 2021;76(1):45–58. doi: 10.1111/all.14510
10. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21–40. doi: 10.1038/s41573-021-00266-6
11. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р. [Govt Order #2406-r from October 12, 2019 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <http://base.garant.ru/72861778/>. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
12. Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):820–4. doi: 10.1111/ced.14567
13. Новиков П. И., Шевцова Т. П., Щеголева Е. М., Моисеев С. В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клин фармакол тер.* 2021;30(1):51–60. [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2021;30(1):51–60 (In Russ).]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60
14. Chang PH, Huang SF, Chang PS, Yu Y. Safety considerations of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis applications. *J Dermatol.* 2021;48(11):1631–9. doi: 10.1111/1346-8138.16116
15. Инструкция по медицинскому применению ЛС «Олумиант». Государственный реестр лекарственных средств. [Olumiant SMPC. Govt Register of Drugs (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aeba7a96-640f-4474-8a57-e343a7d864d3&t=. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
16. Инструкция по медицинскому применению ЛС «Ранвэк». Государственный реестр лекарственных средств. [Rinvoq SMPC. Govt Register of Drugs (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1db2dbf3-e296-4fd2-883a-28b5c175b229&t=. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
17. Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р. [Govt Order #3073-r from November 23, 2020 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011250016>. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
18. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047–55. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
20. Silverberg JJ, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;S0091-6749(21):01212–4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
21. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
22. Mohamed MEF, Klunder B, Othman AA. Clinical pharmacokinetics of Upadacitinib: review of data relevant to the Rheumatoid Arthritis indication. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(5):531–44. doi: 10.1007/s40262-019-00855-0
23. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология / пер. с англ. Э. Э. Звартай. – 2-е издание. – СПб.: Бином, 2008. – 784 с. [Katzung B. Basic and clinical Pharmacology / Translated from English by Zvartau E. 2-d Ed. St-Petersburg: Binom, 2008. (In Russ).].
24. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287–303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
25. Silverberg JJ, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1273
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC). Available at: <https://www.cadth.ca/>. Accessed January 09, 2022.
27. 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. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow, 2005. (In Russ).].
28. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083–101. doi: 10.1111/bjd.16156
29. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333–43. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.32608
30. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, et al. Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 Phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1543–52. doi: 10.1111/jdv.17278
31. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
32. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–55. doi: 10.1111/bjd.18898
33. Ariens LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: indirect comparison using the eczema area and severity index. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):851–7. doi: 10.2340/00015555-3219
34. Государственный реестр лекарственных средств. [Govt Register of Drugs (In Russ), accessed January 10, 2022]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.
35. Российский фармацевтический портал «Фарминдекс.рф». [Pharmaceutical portal PHARMINDEX.RF (In Russ), accessed January 10, 2022]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.

36. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». [Govt Order #2505 from Dec 28, 2021 "O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2022 god i na planovyj period 2023 i 2024 godov". (In Russ), accessed January 09, 2022]. Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67Ul.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.

37. Методические рекомендации ФОМС по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского стра-

хования. [FOMS Guidelines about payment for medical aid in frames of obligatory medical insurance fund (In Russ), accessed January 09, 2022]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2021/04/metodicheskie-rekomendaczii.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.

38. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». [Order of Minzdrav Russia #199 from April 5, 2019 "Preduprezhdenie i bor'ba s social'no znachimymi infekcionnymi zabolevaniyami". (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/554140339>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.

Мирабегрон: фармакоэкономические аспекты применения препарата для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря

Ивахненко О. И.¹, Деркач Е. В.², Крысанова В. С.^{3,4}, Ермолаева А. Д.³, Кокушкин К. А.³

¹ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

³ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

⁴ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

Аннотация. По данным Международного общества по удержанию мочи, симптомы ГМП имеются у 17 % взрослого населения Европы. Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах. Согласно российским клиническим рекомендациям, основа терапии ГМП — медикаментозное лечение М-холиноблокаторами и препаратами из группы бета-3-адренорецепторов. По результатам метаанализа Wang J et al. (2018) продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность мирабегрона и солифенацина. При этом, по данным Chapple CR et al. (2017) и Yeowell G et al. (2018), применение мирабегрона ассоциировано с большей приверженностью к терапии и длительностью применения препарата до необходимости смены терапии. С экономической точки зрения большая приверженность к лекарственной терапии по сравнению с солифенацином ассоциируется с меньшими затратами на 1 пациента с ГМП в год при использовании мирабегрона на консервативном этапе лечения. Результаты проведённого анализа структуры и объёмов оказания различных видов медицинской помощи пациентам с ГМП на территории Московской области демонстрируют необходимость расширения подходов к оказанию лекарственной помощи данной группе пациентов. В настоящее время основная доля затрат приходится на оперативное лечение пациентов с ГМП, что делает актуальным расширение возможностей лекарственной терапии, в том числе в рамках льготного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: синдром гиперактивного мочевого пузыря; мирабегрон; приверженность к терапии; прямые медицинские затраты

Для цитирования:

Ивахненко О. И., Деркач Е. В., Крысанова В. С., Ермолаева А. Д., Кокушкин К. А. Мирабегрон: фармакоэкономические аспекты применения препарата для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):30–40. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-30-40>

Поступила: 16 марта 2022 г. **Принята:** 18 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

Mirabegron: pharmacoeconomic aspects of the use of the drug for the treatment of overactive bladder syndrome

Ivakhnenko OI¹, Derkach EV², Krysanova VS^{3,4}, Ermolaeva AD³, Kokushkin KA³

¹ — FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

² — The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

³ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Krasnogorsk, Russia

⁴ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Abstract. According to the International Continence Society (ICS), symptoms of overactive bladder (OAB) are present in 17 % of the adult population of Europe. The prevalence of overactive bladder in Russia is unknown but is considered comparable to that in European countries. According to Russian guidelines, patients with OAB could be treated with antimuscarinics or beta 3-agonists. The results of a meta-analysis by Wang J et al. (2018) showed comparable efficacy and safety of mirabegron and solifenacin. At the same time, according to Chapple CR et al. (2017) and Yeowell G et al. (2018) the use of mirabegron is associated with greater adherence to therapy and longer average drug use before the need to change therapy compared to antimuscarinics. From an economic point of view, greater adherence to drug therapy is associated with lower costs per patient with OAB per year

and mirabegron have demonstrated to be cost-effective in comparison to solifenacin. The results of the analysis of the structure and volume of providing various types of medical care to patients with OAB in the Moscow region demonstrate the need to expand approaches to providing drug care to this group of patients. Currently, the majority of costs related to patients with OAB are associated with surgical treatment, which indicates the opportunity to expand the possibilities of drug therapy, including within the framework of preferential drug provision.

Keywords: overactive bladder; mirabegron; adherence to drug therapy; direct medical costs

For citation:

Ivakhnenko OI, Derkach EV, Krysanova VS, Ermolaeva AD, Kokushkin KA. Mirabegron: pharmacoeconomic aspects of the use of the drug for the treatment of overactive bladder syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(1):30–40. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-30-40>

Received: March 16, 2022. **Accepted:** March 18, 2022. **Published:** March 30, 2022

Введение / Introduction

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) рассматривается международным сообществом International Continence Society (ICS) как «синдром, указывающий на дисфункцию нижних мочевыводящих путей» [1]. По оценкам экспертов ICS, симптомы ГМП поражают до 12 % мужчин и женщин в общей популяции. Частота ГМП увеличивается с возрастом и к 70–80 годам может достигать 80 % [2]. К наиболее распространённым симптомам ГМП пациенты относят urgentные позывы в сочетании с ноктурией. По данным ретроспективного когортного исследования EPIC, около 53 % пациентов с ГМП испытывают более 8 мочеиспусканий в течение дня, из них 46,3 % мужчин и 66 % женщин относят такую дневную частоту мочеиспусканий к категории очень частых, 75 % пациентов с ГМП испытывают 1 и более эпизодов ноктурии за ночь [3].

Социально-экономическое бремя ГМП связано не только с прямыми медицинскими затратами, также доказано непосредственное влияние проявлений ГМП на качество жизни пациентов. По результатам онлайн-опроса, проведённого в США, 39 % женщин отметили, что наличие симптомов ГМП приводит к снижению их повседневной активности, из них 12 % вынуждены оставаться дома. Также женщины отметили влияние ГМП на общую самооценку, общее состояние здоровья, сексуальную сферу жизни [4]. Психологические и финансовые последствия ГМП также связаны с увеличением заболеваемости, в особенности среди пациентов пожилого возраста [2].

Основа терапии ГМП — медикаментозное лечение. В качестве базовой терапии у пациентов с симптомами ГМП применяют М-холиноблокаторы и лекарственный препарат (ЛП) из группы бета-3-адренорецепторов [5]. В РФ на сегодняшний день зарегистрированы несколько ЛП из группы М-холиноблокаторов и единственный представитель бета-3-адренорецепторов — мирабегрон. Поскольку фармакотерапия ГМП носит постоянный характер, важным фактором, влияющим на эффективность проводимого лечения, является приверженность пациента к лечению. В случае неэффективности лече-

ния может быть назначена комбинированная терапия, увеличены дозы препаратов или использованы малоинвазивные методы лечения — ботулинотерапия [6].

По результатам исследований Дьякова И. Н. и соавт. (2021) и Колбина А. С. и соавт. (2018) была показана клинико-экономическая целесообразность мирабегрона. Вместе с тем оценка экономических последствий использования препарата в условиях широкой клинической практики ранее не осуществлялась [7, 8]. В связи с этим целью настоящей работы являлась оценка клинико-экономической целесообразности применения мирабегрона как для лечения «первичных» пациентов с ГМП, так и в качестве препарата выбора в случае неэффективности базовой терапии.

Для реализации цели исследования были решены следующие задачи:

- проведён анализ современных подходов к терапии ГМП, в объёме, необходимом для разработки дизайна исследования, выбора альтернатив для сравнения, определения перечня и видов затрат и ключевых параметров для их расчётов;
- проведён систематический поиск и обзор сведений о сравнительной эффективности ЛП «мирабегрон» с альтернативными технологиями лечения ГМП;
- проведена клинико-экономическая оценка и анализ влияния на бюджет использования альтернативных методов медикаментозной терапии ГМП, включённых в исследование;
- проведена клинико-экономическая оценка и анализ влияния на бюджет использования мирабегрона в сравнении с использованием малоинвазивных методов лечения ГМП.

Материалы и методы / Materials and methods

Разработка дизайна исследования основывалась на гипотезе о том, что применение ЛП «мирабегрон» в клинической практике экономически оправданно и не приводит к увеличению бюджета на проведение лекарственной терапии в популяции пациентов

с ГМП. В качестве методологической основы в ходе проведения научно-исследовательской работы использованы общенаучные методы исследования: общелогические (анализ, синтез, индукция), теоретические (обобщение), эмпирические (описание, счёт, измерение, сравнение). Нормативную базу исследования составило законодательство Российской Федерации, регулирующее оказание медицинской помощи, нормы технического регулирования оценки медицинских технологий и проведения КЭИ и АВБ, закреплённые в документах национальной системы стандартизации. В качестве эмпирической базы анализировались российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ГМП, сведения государственного реестра лекарственных средств, сведения государственного реестра предельных отпускных цен, сведения о сравнительной клинической эффективности и безопасности исследуемого ЛП, дополнительные данные, предоставленные компанией-производителем.

Исследование проведено с использованием методов математического моделирования на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Для оценки клинико-экономической эффективности и проведения анализа влияния на бюджет разработана модель по типу «дерева решений». В модели спрогнозированы исходы (узлы возможностей) и экономические последствия (результаты сценария) в зависимости от выбранной стратегии лечения (узлы принятия решений) пациентов с ГМП. Клинико-экономическая эффективность оценивалась для альтернативных сце-

нариев лечения ГМП в течение 1 года. В качестве критерия эффективности в исследовании учитывалось число пациентов, сменивших линию терапии в зависимости от сценария лечения. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты: расходы на лечение пациентов с ГМП в течение 1 года в рамках 1-го и 2-го этапа лечения. Предполагалось, что на 1-м этапе лечения пациенты с ГМП получают консервативное лечение с использованием альтернативных сценариев лекарственной терапии — применение солифенацина или мирабегрона. В случае прекращения терапии по разным причинам (неэффективность лечения, непереносимость нежелательных явлений и т. д.) пациентам назначалось хирургическое лечение. В модели учитывалась также приверженность пациентов к лечению. Графическое изображение модели «дерева решений» приведено на рис. 1.

В соответствии с клиническими рекомендациями, утверждёнными в 2020 г., монотерапия М-холиноблокаторами используется для лечения гиперактивности детрузора, увеличения вместимости мочевого пузыря и уменьшения эпизодов недержания мочи (НМ) [9]. Препараты из этой фармакотерапевтической группы применяются постоянно при наличии симптомов ГМП. У первичных пациентов с ГМП помимо М-холиноблокаторов могут использоваться ЛП из группы агонистов бета-3-адренорецепторов [3, 10]. С целью обоснования гипотезы исследования и выбора альтернативы для сравнения был выполнен систематический поиск и анализ данных о сравнительной клинической эффективности и безопасно-

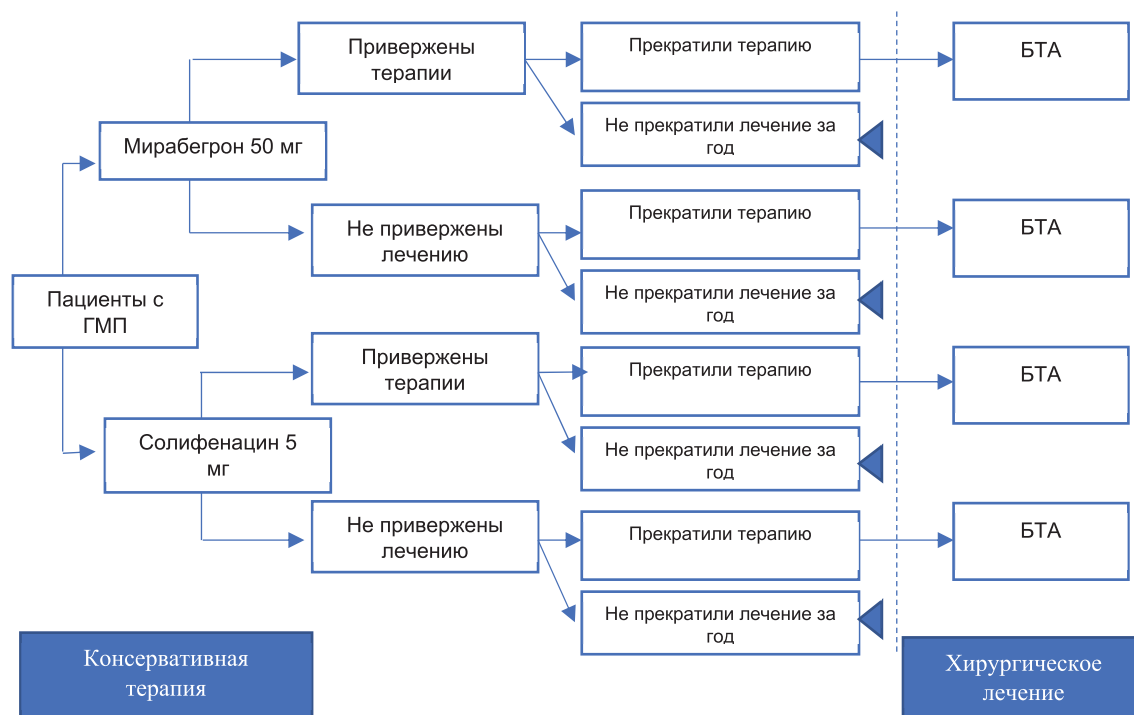


Рис. 1. Графическое изображение модели «дерева решений»

Fig. 1. Visualization of Decision Tree

сти применения. При проведении систематического поиска рассматривалась целевая популяция пациентов, соответствующая инструкции по медицинскому применению для сравниваемых альтернатив.

При проведении систематического поиска использовались следующие базы данных: библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), сведения, размещённые в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США — clinicaltrials.gov, Кокрановская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>). При проведении поиска в базах данных использовались нижеприведённые ключевые слова и логические операторы: ((Overactive Bladder [MeSH Terms]) AND (mirabegron)). В качестве фильтров при проведении систематического поиска учитывались ограничения по языку научных публикаций, формату публикаций. Временной горизонт поиска не ограничивался.

В результате информационного поиска был обнаружен метаанализ Wang J et al. (2018), в котором была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность ЛП «мирабегрон» и «солифенацин» [11]:

- в отношении средней частоты эпизодов недержания мочи в сутки разница средних (англ. mean difference, MD) составила 0,12 (ДИ 95 % -0,07; 0,31 ($P = 0,20$));
- в отношении частоты мочеиспускания в сутки MD 0,15 (ДИ 95 % -0,04; 0,34 ($P = 0,11$));
- в отношении частоты случаев ургентного недержания мочи MD 0,12 (ДИ 95 % -0,07; 0,31 ($P = 0,23$));
- в отношении среднего объёма мочи за 1 мочеиспускание MD -5,65 (ДИ 95 % -11,29; -0,01 ($P = 0,23$)).

Как уже указывалось выше, в модели симулируется оказание медицинской помощи пациентам с ГМП в зависимости от сроков прекращения лекарственной терапии на консервативном этапе лечения

и приверженности пациентов к медикаментозному лечению. В качестве ключевых параметров для сегментирования гипотетической целевой популяции пациентов с ГМП использовались данные из ретроспективного обсервационного исследования Chapple RCh et al. (2017), также обнаруженного в результате информационного поиска (табл. 1) [12].

По результатам систематического обзора (СО) данных реальной практики Yeowell G et al. (2018), доля пациентов, продолжающих принимать антимускариновые препараты в течение 1 года в исследованиях, включённых в СО, варьировала от 12 до 25 %, в случае применения мирабегрона — от 32 до 38 %. Длительность приёма препаратов (время до прекращения терапии) в случае использования М-холиноблокаторов составила <5 мес. и варьировала от 5,6 до 7 мес. при использовании мирабегрона. Доля пациентов, приверженных к приёму мирабегрона, выше по сравнению с применением антимускариновых препаратов — доля приверженных пациентов $\geq 0,80$: 43 % vs 22–35 %. Аналогичные выводы авторы сделали и для пациентов с ГМП, не получавших лечение: приверженность к мирабегрону была также выше по сравнению с антимускариновыми препаратами, 0,59 против 0,39–0,51, значения p от 0,02 до <0,0001 [13].

В настоящем исследовании анализ экономических последствий применения ЛП «мирабегрон» в случае его включения в перечень ЖНВЛП проведён с позиции системы здравоохранения РФ: учитывались только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию пациентов с ГМП. Расчёт затрат на терапию проведён с учётом заложенной в модель схемы лечения:

- этап консервативного лечения — затраты на альтернативные сценарии медикаментозной терапии — солифенацин или мирабегрон;
- этап хирургического лечения — затраты на малоинвазивные методики ботулинической терапии ГМП.

Таблица 1

Ключевые параметры для сегментирования гипотетической популяции пациентов с ГМП в зависимости от прекращения лекарственной терапии и приверженности к медикаментозному лечению

Table 1

Key parameters for segmenting a hypothetical population of patients with OAB based on termination of drug therapy and adherence to drug therapy

Ключевой параметр для расчётов / Key parameter for calculations	Сценарий лекарственной терапии / Therapy scenario	
	Мирабегрон/Mirabegron	Солифенацин/Solifenacin
Период до прекращения лекарственной терапии, Ме дней*	169	67
Доля пациентов, принимающих препараты в течение 12 мес.	38 %	25 %
Доля пациентов, приверженных к терапии	43 %	35 %

Примечание: * HR 1,24 (95 % ДИ 1,15–1,34).

Note: * HR 1,24 (95 % CI 1,15–1,34).

Затраты на сравниваемые ЛП рассчитаны на основании сведений о способах применения и режимах дозирования, указанных в инструкции по медицинскому применению, исходя из временного горизонта исследования. Для препарата «мирабегрон» в ходе расчётов учитывались сведения о предельной отпускной цене (ПОЦ), планируемой к регистрации, — 1 736 руб. В качестве источника информации о цене на препарат сравнения (солифенацин) использованы сведения о зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя в рамках МНН «Солифенацин», действующих на момент проведения исследования, с учётом всех форм выпуска и всех производителей. Для расчёта цены на препарат сравнения использовалась рассчитанная медианная стоимость 1 мг ЛП — 3,17 руб., дозировка на 1 таблетку согласно схеме применения ЛП при ГМП — 5 мг — и в форме выпуска 30 таблеток пролонгированного действия, покрытых п/о. Оценка затрат на лекарственную терапию проведена с учётом надбавок, установленных законодательством РФ (НДС 10 %).

Затраты на малоинвазивные методики ботулинической терапии ГМП (внутридетрузорная инъекция ботулинического токсина) рассчитывались исходя из следующих положений клинических рекомендаций [9]:

- введение ботулинического токсина типа А или ботулинического токсина типа А геммагглютинин комплекс не менее 200 ЕД на одну процедуру;
- повторное введение препарата возможно не ранее чем через три месяца.

В ходе расчётов также учитывались положения методических рекомендаций Департамента здравоохранения г. Москвы: лечение с использованием ботулинической терапии ГМП проводят каждые 4–8 месяцев.

Перед применением препаратов ботулотоксина следует уточнять торговую марку, так как дозы разных препаратов не эквивалентны [10]. На сегодняшний момент доказана эквивалентность доз только для двух оригинальных препаратов ботулотоксина: онаботулотоксина (ТН «Ботокс») и инкоботулотоксина (ТН «Ксеомин»). По данным Scaglione F, онаботулотоксин и инкоботулотоксин обладают сопоставимой эффективностью и терапевтической эквивалентностью при различных показаниях, коэффициент конверсии 1:1 [14]. В инструкциях по медицинскому применению препаратов применение при ГМП зарегистрировано только у ЛП «онаботулотоксин» (ТН «Ботокс»). В связи с этим для расчёта

Таблица 2

Ключевые параметры для расчёта затрат на проведение внутридетрузорной инъекции ботулинического токсина в зависимости от сценария, выбранного на консервативном этапе лечения

Table 2

Key parameters for calculating the costs of intradetrusor botulinum toxin injection depending on the scenario chosen in the conservative phase of treatment

Параметры для расчётов / Calculation parameters	Сценарий консервативного этапа лечения / Scenario of conservative phase of treatment	
	Мирабегрон/Mirabegron	Солифенацин/Solifenacin
Доза ботулотоксина на 1 процедуру, МЕ	200	200
Частота проведения процедур ботулинотерапии	Каждые 8 мес.	Каждые 8 мес.
Длительность второго этапа лечения для проведения внутридетрузорных инъекций ботулинического токсина в течение периода моделирования (за 1 год), дн.	196 (6,5 мес.)	298 (8,9 мес.)
Число процедур на втором этапе лечения с учётом длительности медикаментозной терапии на 1-м этапе лечения	1*	2**
Стоимость 1 МЕ ботулотоксина, ПОЦ руб.	103,48	103,48
Стоимость 1 МЕ ботулотоксина, ПОЦНДС руб.	113,82	113,82

Примечание: Длительность применения пациентами мирабегрона до прекращения терапии 169 дней, солифенацина — 67 дней.

Note: The duration of patients' use of mirabegron before therapy was completed constituted 169 days, and of solifenacin — 67 days.

расходов на лекарственную терапию при проведении ботулинотерапии использованы только сведения о зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя в рамках ботулинического токсина типа А гемагглютинин комплекс, действующих на момент проведения исследования. Число процедур ботулинотерапии на втором этапе лечения рассчитывалось исходя из длительности приёма ЛП на консервативном этапе лечения и рекомендованной кратности применения ботулотоксинов после проведения первой процедуры.

Ключевые параметры, использованные для расчёта затрат на лекарственную терапию при проведении внутримышечной инъекции ботулинического токсина в зависимости от сценария, выбранного на консервативном этапе лечения, представлены в табл. 2.

Для оценки клинко-экономической эффективности был рассчитан показатель разницы в затратах [15].

В настоящем КЭИ устойчивость полученных при моделировании результатов оценивалась при следующих параметрах анализа чувствительности: проведён двухфакторный односторонний анализ чувствительности к изменению цены мирабегрона в диапазоне «-15 %» с шагом в 5 % и солифенацина в диапазоне «- 20 %» с шагом в 5 %.

Ввиду отсутствия сведений о характеристиках применения ЛП «мирабегрон» и «солифенацин» в реальной клинической практике РФ в настоящем исследовании для определения ключевых параметров модели использовались результаты ретроспективного обсервационного исследования, целью которого было изучение приверженности к терапии и длительности применения препарата «мирабегрон» по сравнению с М-холиноблокаторами в условиях системы здравоохранения Великобритании.

Для оценки текущей практики лекарственной терапии пациентов с ГМП в отечественных условиях был проведён анализ деперсонализированных данных о льготном лекарственном обеспечении таких пациентов на территории Московской области за период 2018–2020 гг. и 11 месяцев 2021 г. по следующим кодам МКБ: N39.3 и R32. Данный анализ позволил оценить объёмы лекарственной помощи в данной группе пациентов на амбулаторном этапе, а также структуру применения различных лекарственных препаратов. В рамках анализа рассматривались только лекарственные препараты, включённые в отечественные клинические рекомендации по лечению недержания мочи и имеющие схожие показания к применению. В связи с этим были исключены следующие препараты: тамсулозин и десмопрессин.

Помимо оценки расходов на лекарственное обеспечение была проанализирована структура оказания специализированной медицинской помощи, в т. ч. высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациентам с ГМП в условиях дневного и кру-

глосуточного стационара. В качестве источника информации использовались сведения, предоставленные Территориальным фондом обязательного медицинского страхования по Московской области за 2018–2020 гг. и за 11 месяцев 2021 г. На основании данного анализа была определена структура и объёмы оказания специализированной медицинской помощи в стационарных условиях для последующего расчёта частоты оказания консервативной помощи (без проведения оперативного лечения) в реальной практике в условиях как круглосуточного стационара, так и дневного.

Результаты / Results

По оценкам экспертов Global Data, в США, Франции, Германии, Италии, Великобритании, Японии и Китае ожидается увеличение общего числа распространённых случаев ГМП с 363,32 тыс. случаев в 2020 г. до 401,65 тыс. случаев в 2030 г. при среднем темпе прироста 1,06 % за прогнозируемый период [16]. В РФ в формах официальной статистической отчётности ГМП не учитывается, принято считать, что уровень распространённости ГМП в РФ соответствует таковому показателю стран ЕС. Основная цель лечения ГМП — облегчение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов. В условиях лимитированности бюджета здравоохранения оценка экономических последствий применения альтернативных медицинских технологий является инструментом для оптимизации расходов на оказание медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение.

В настоящем исследовании рассматривались экономические последствия применения альтернативных опций лечения пациентов с ГМП, в зависимости от выбранного варианта лечения на первом (консервативном) этапе лечения. По результатам метаанализа Wang J et al. (2018) продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность мирабегрона и солифенацина. По данным ретроспективного обсервационного исследования Chapple RCh et al. (2017) и результатам СО данных реальной клинической практики Yeowell G et al. (2018), применение мирабегрона ассоциировано с большей приверженностью к терапии и длительностью применения препарата до необходимости смены терапии. С учётом приверженности пациентов к терапии и длительности применения ЛП на этапе консервативного лечения, смена терапии (использование малоинвазивных методов) при использовании мирабегрона потребует у 62 % пациентов, при использовании солифенацина у 75 % пациентов. С экономической точки зрения большая приверженность к терапии ассоциируется с меньшими затратами на 1 пациента с ГМП при использовании мирабегрона — 29 070,64 руб. в год, для солифенацина стоимость годового курса лечения выше на 11,72 %, или 32 930,62 руб. В таблице 3 пред-

ставлена стратификация гипотетической когорты пациентов исходя из необходимости смены терапии.

В случае применения солифенацина в качестве препарата выбора расходы на этапе консервативного лечения в гипотетической когорте пациентов (N-100) в течение 1 года составят 246,61 тыс. руб., а на этапе хирургического лечения 3 414,71 тыс. руб. Применение мирабегрона в гипотетической когорте пациентов потребует 1 547,41 тыс. руб. на консервативном этапе лечения и 1 411,41 тыс. руб. при проведении внутримышечной инъекции ботулинического токсина. Суммарные затраты на год при использовании альтернативных вариантов лечения составят 3 661,32 и 2 958,82 тыс. руб. (рис. 2).

Разница в затратах между альтернативными вариантами лечения в гипотетической когорте составит 702,49 тыс. руб. в пользу мирабегрона (процент отклонения в затратах 19,19 %). Таким образом, при сопоставимой эффективности и большей приверженности к терапии применение мирабегрона требует меньших затрат на лечение ГМП в течение 1 года. По результатам анализа чувствительности была показана устойчивость полученных результатов к одновременному изменению цен на ЛП (табл. 4).

По данным Международного общества по удержанию мочи, симптомы ГМП имеются у 17 % взрослого населения Европы. Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах. В настоящее время существует значительная недооценка проблемы ГМП, так как большая часть пациентов не обращается за помощью или не достигает желаемого результата от проводимого лечения. В Московской области очень небольшое число пациентов получает лекарственную терапию в амбулаторных условиях в рамках льготного лекарственного обеспечения по анализируемым кодам МКБ. При этом практически 100 % пациентов в рамках льготного лекарственного обеспечения получали лекарственный препарат МНН «Солифенацин». Только 1 пациент на территории региона получал лекарственный препарат мирабегрон за период 11 месяцев 2021 года. В 2019 году ни один пациент не получал лекарственные препараты солифенацин и мирабегрон на льготной основе. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Несмотря на то что незначительное число пациентов имеет право на получение лекарственных препаратов на льготной основе, объём продаж солифенацина и мирабегрона (ТН «Бетмига» и «Везикар»),

Таблица 3

Распределение пациентов с ГМП в зависимости от необходимости смены терапии в гипотетической когорте (N-100)

Table 3

Distribution of patients with OAB depending the need for changing therapy in a hypothetical cohort (N-100)

Сценарий терапии на консервативном этапе	Принимают ЛП в течение года, смена терапии не требуется	Пациенты, которым необходимо сменить терапию	Длительность приёма ЛП на консервативном этапе лечения	Период этапа хирургического лечения
Мирабегрон	38	62	169	196
Солифенацин	25	75	67	298

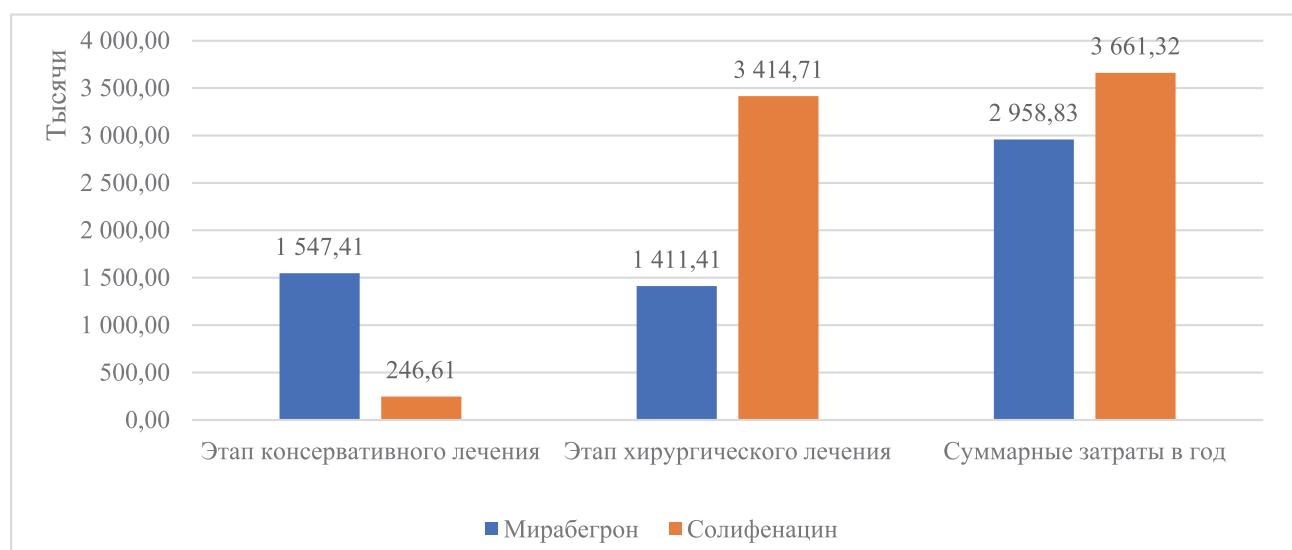


Рис. 2. Прямые медицинские затраты на лечение в год в гипотетической когорте пациентов с ГМП

Fig. 2. Direct medical costs per year in a hypothetical cohort of patients with OAB

Таблица 4

Результаты анализа чувствительности: изменение цен на лекарственные препараты

Table 4

Results of sensitivity analysis of the obtained results to changes in drug prices

Динамика изменения цены на мирабегрон, руб.		Динамика изменения цены на солифенацин руб.				
		Базовое значение	-5 %	-10 %	-15 %	-20 %
		476,17	452,36	428,55	404,74	380,93
Базовое значение	1 736,00	-19,19 %	-18,91 %	-18,64 %	-18,36 %	-18,08 %
-5 %	1 649,2	-21,30 %	-21,03 %	-20,77 %	-20,50 %	-20,23 %
-10 %	1 562,4	-23,41 %	-23,15 %	-22,89 %	-22,63 %	-22,37 %
-15 %	1 475,6	-25,53 %	-25,27 %	-25,02 %	-24,77 %	-24,51 %

Таблица 5

Результаты анализа льготного лекарственного обеспечения пациентов с ГМП за период 2018–2020 гг. и 11 месяцев 2021 г. на территории Московской области

Table 5

The results of the analysis of preferential drug provision for patients with OAB for the period 2018–2020 and 11 months of 2021 in the Moscow region

Год	МКБ-10*	Диагноз	МНН	Лекарственная форма	Дозировка	Выдано упаковок	Выдано руб.	Кол-во пациентов
2018	N39.3	Непроизвольное мочеиспускание	Солифенацин	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	5 мг	3	3 197,04	2
	R32	Недержание мочи неуточнённое	Солифенацин	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	10 мг	1	589,15	1
					5 мг	1	1 065,68	1
	Итого						5	4 851,87
2020	N39.3	Непроизвольное мочеиспускание	Солифенацин	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	10 мг	2	1 241,05	1
	Итого					2	1 241,05	1
2021	N39.3	Непроизвольное мочеиспускание	Солифенацин	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	10 мг	5	2 478,35	1
	R32	Недержание мочи неуточнённое	Мирабегрон	Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой	50 мг	6	11 701,8	1
	Итого					11	14 180,15	2

Примечание: * МКБ — Международная классификация болезней; МНН — международное непатентованное наименование.

Notes: * МКБ — ICD — International Classification of Diseases; МНН — INN — International Nonproprietary Name.

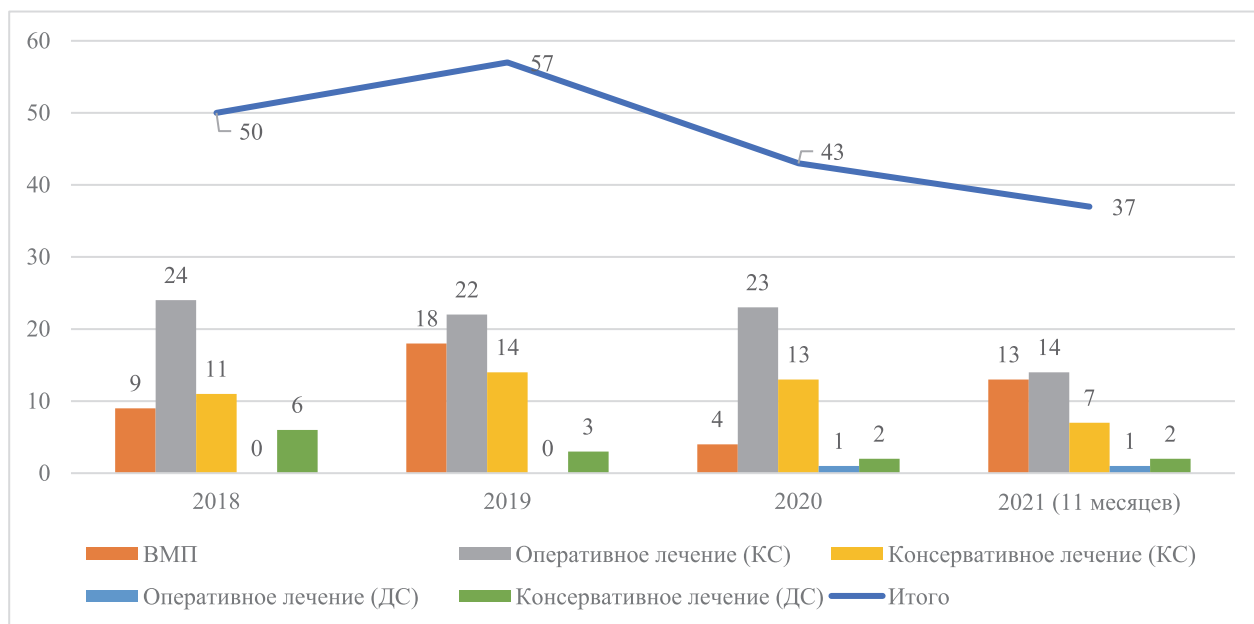


Рис. 3. Анализ количества пациентов, получающих различные виды специализированной медицинской помощи, на территории Московской области за период 2018–2020 гг. и 11 месяцев 2021 года

Fig. 3. Analysis of the number of patients receiving various types of specialized medical care in Moscow Region for 2018–2020 and 11 months of 2021

Примечания: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ДС — дневной стационар; КС — круглосуточный стационар.
Notes: ВМП — high-tech medical care; ДС — day hospital; КС — 24-hour hospital.

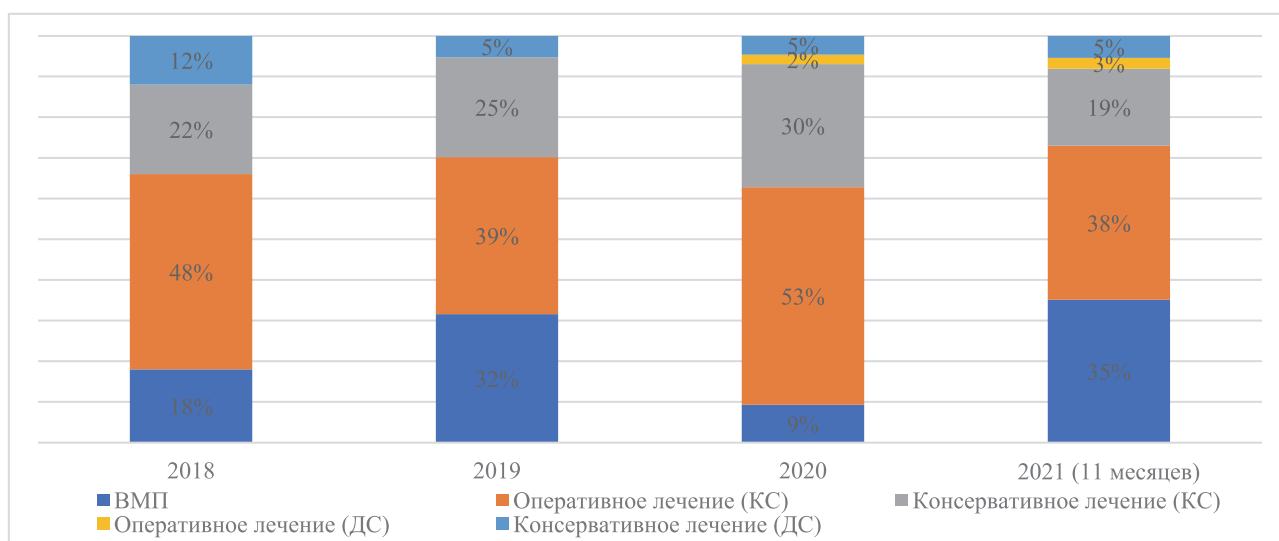


Рис. 4. Анализ структуры затрат на оказание специализированной медицинской помощи пациентам с ГМП на территории Московской области за период 2018–2020 гг. и 11 месяцев 2021 г.

Fig. 4. Analysis of the cost structure for the provision of specialized medical care to patients with OAB in Moscow region for 2018–2020 and 11 months of 2021

Примечания: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ДС — дневной стационар; КС — круглосуточный стационар.
Notes: ВМП — high-tech medical care; ДС — day hospital; КС — 24-hour hospital.

по данным маркетингового агентства IQVIA, доходил до 593 тыс. упаковок в 2020 году, что свидетельствует о высокой потребности в препаратах.

За рассматриваемый период в среднем в год 47 пациентов получали различные виды стационарной помощи. Наибольшее число пациентов (57 человек) получило специализированную медицинскую помощь в 2019 году, наименьшее число пациентов (37 человек) — за период 11 месяцев 2021 года (рис. 3).

Оперативное лечение проводилось по следующим клиничко-статистическим группам (КСГ): st02.013, st30.010, st30.011, st30.012 в условиях круглосуточного стационара и ds30.004 в условиях дневного стационара; консервативное лечение — st30.002, st30.005.2 в условиях круглосуточного стационара и ds30.001, ds18.004 в условиях дневного стационара. Оказание ВМП пациентам с ГМП представлено в основном проведением петлевой пластики уретры с использованием петлевого/синтетического/сетчатого протеза или проведением слинговых операций.

В среднем в год на оказание стационарной помощи тратится 2,8 млн руб., или около 61 тыс. руб. в расчёте на 1 пациента. При сопоставлении видов медицинской помощи наибольшая доля приходится на оказание именно оперативной помощи: среднее годовое значение частоты оказания плановой стационарной помощи составило для круглосуточного стационара — 24 %, для дневного стационара — 7 %. За 11 месяцев 2021 г. оказание специализированной помощи осуществлялось в 38 % случаев в условиях круглосуточного стационара, в 35 % случаев по квотам ВМП, только 19 % пациентов проходили консервативное лечение (рис. 4).

Таким образом, результаты проведённого анализа структуры и объёмов оказания различных видов медицинской помощи пациентам с ГМП на территории Московской области демонстрируют необходимость расширения подходов к оказанию лекарственной помощи данной группе пациентов. В настоящее вре-

мя основная доля затрат приходится на оперативное лечение пациентов с ГМП, что свидетельствует о необходимости расширения возможностей лекарственной терапии, в том числе в рамках льготного лекарственного обеспечения. Внедрение в широкую клиническую практику препарата «мирабегрон» позволит не только повысить клиническую эффективность проводимой терапии, но и повысить уровень приверженности пациентов. При этом в рамках АВБ следует отметить, что за счёт более низких затрат на 1 пациента в течение 1 года терапия с применением мирабегрона позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения за счёт снижения частоты оказания хирургического лечения и приведёт к экономии денежных средств при расширении доли применения мирабегрона у пациентов с ГМП.

Результаты проведённого всестороннего клиничко-экономического анализа показали, что применение лекарственного препарата «мирабегрон» у пациентов с ГМП является клинически эффективным и экономически целесообразным подходом к организации помощи данной группе пациентов на территории Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest. The study was supported by Astellas Pharma JSC. The company was not involved in the process of decision making about model development, the choice of methods of pharmacoeconomic analysis, data analysis or interpretation of the results.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Ивахненко Оксана Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ivigoha@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9483-3171>

SPIN-код: 9671-4795

ассистент кафедры регуляторных отношений в области регулирования обращения лекарственных препаратов и медицинских изделий, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), магистр права, Москва, Россия

Ivakhnenko Oksana I.

Corresponding author

e-mail: ivigoha@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9483-3171>

SPIN code: 9671-4795

Assistant of the Department of regulatory relations in the sphere of circulation of medicines and medical devices, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSU MOH Russia (Sechenovskiy University), LLM, Moscow, Russia

Деркач Елена Владимировна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

к. м. н., в. н. с. лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, Москва, Россия

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

SPIN-код: 6433-2420

н. с. отдела клинко-экономического анализа ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия; преподаватель кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия

Ермолаева Алина Дмитриевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9082-1010>

SPIN-код: 3753-6567

к. ф. н., с. н. с. отдела мониторинга и анализа лекарственного обеспечения ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Кокушкин Константин Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

директор ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск, Россия

Derkach Elena V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

Cand. Sci. Med., Leading Research Fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

SPIN code: 6433-2420

Researcher of the Department of Clinical and Economic Analysis in SBI of MR "Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region", Krasnogorsk, Russia; Lecturer at the Department of Therapy with a course in Pharmacology and Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia

Ermolaeva Alina D.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9082-1010>

SPIN code: 3753-6567

PhD of Pharm Sci., Senior Researcher of the Department for Monitoring and Analysis of Medicinal Supply in SBI of MR "Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region", Krasnogorsk, Russia

Kokushkin Konstantin A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

Director of the SBI of MR "Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region", Krasnogorsk, Russia

Список литературы / References

- Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*. 2002 Nov;60(5 Suppl 1):7-12; discussion 12. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01784-3
- ICS Fact Sheets 2015. URL: <https://www.ics.org/folder/news-and-publications/ics-factsheets/d/ics-fact-sheets-2015>.
- Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K, EPIC Study Group. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU Int*. 2008;101(11):1381-7. doi:10.1111/j.1464-410x.2008.07573.x
- Dmochowski RR, Newman DK. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):65-76. doi: 10.1185/030079907X159533
- Burkhard FC, Bosch JLR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, Tubaro A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2020. URL: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>.
- Кривобородов Г. Г., Тур Е. И., Ширин Д. А. Гиперактивный мочевого пузыря: концепция заболевания и подходы к лечению. *Медицинский Совет*. 2021;(4):121-6. [Krivoborodov GG, Tur EI, Shirin DA. Hyperactive bladder: concept of disease and paradigms in the treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):121-6. (In Russ).]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-121-126
- Колбин А. С., Виллум И. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономическая оценка применения мирабегрона: результаты анализа влияния на бюджет здравоохранения. *Качественная клиническая практика*. 2018;(1):15-24. [Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, Balykina YuE. Farmakoehkonomicheskaya ocenka primeneniya mirabegrona: rezultaty analiza vliyaniya na byudzh et zd ravoohraneniya. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic evaluation of mirabegron: results of the healthcare budget impact analysis. *Good Clinical Practice*]. 2018;(1):15-24. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10034
- Дьяков И. Н., Касян Г. Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):35-45. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-35-45
- Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2. Ссылка активна на 05.03.2022.
- Касян Г. Р., Ходырева Л. А., Дударева А. А., Тупикина Н. В., Пушкирь Д. Ю. Синдром гиперактивного мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога: методические рекомендации № 13. М., 2019. [Kasyan GR, Khodyreva LA, Dudareva AA, Tupikina NV, Pushkar DYU. Sindrom giperaktivnogo mochevogo puzrya v klinicheskoy praktike vracha-urologa: metodicheskie rekomendacii № 13. Moscow, 2019. (In Russ).].
- Wang J, Zhou Z, Cui Y, Li Y, Yuan H, Gao Z, Zhu Z, Wu J. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):22-30. doi:10.1002/nau.23863
- Chapple ChR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*. 2017;72(3):389-99. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.037
- Yeowell G, Smith P, Nazir J, Hakimi Z, Siddiqui E, Fatoye F. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2018 Nov 21;8(11):e021889. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021889
- Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 4;8(3):65. doi: 10.3390/toxins8030065
- Клинко-экономический анализ / под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2008. [Kliniko-ekonomicheskij analiz / ed. by PA Vorobyov. Moscow: Newdiamed, 2019. (In Russ).].
- Overactive Bladder – Epidemiology Forecast to 2030. Global Data. URL: https://www.reportlinker.com/p06179759/Overactive-Bladder-Epidemiology-Forecast-to.html?utm_source=GNW.

Анализ стоимости лечения адеметионином больных внутрипечёночным холестазом и неалкогольной жировой болезнью печени

Журавлева М. В.^{1,2}, Кукушкин Г. В.⁵, Лучинина Е. В.³, Шелехова Т. В.³,
Каменева Т. Р.⁶, Кузнецова Е. В.⁴, Лучинин Е. А.⁴

¹ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

⁴ — Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации
здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁶ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница
имени М. П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Учитывая то, что адеметионин — лекарственное средство (ЛС) из числа гепатопротекторов — включён в проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и в клинические рекомендации по лечению внутрипечёночного холестаза (ВПХ), анализ стоимости лечения больных ВПХ и НАЖБП является актуальным. *Цель.* Фармакоэкономический анализ стоимости лечения адеметионином ВПХ и НАЖБП в Российской Федерации. *Методы.* Настоящий клинико-экономический анализ проведён в соответствии с требованиями ГОСТ Р 57525-2017 и методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. На первом этапе для определения структуры и размера затрат осуществили обзор нормативно-правовых актов и публикаций, посвящённых фармакоэкономическому анализу интересующих клинических ситуаций и лекарственных препаратов в базах данных e-Library и «КонсультантПлюс». Источником цен на медицинские услуги выступили тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и данные из тарифного соглашения г. Москвы в рамках системы ОМС, а в случае отсутствия тарифов — цены на платные медицинские услуги. Цены на лекарственные препараты были получены из открытого источника — Российского фармацевтического портала («Фарминдекс.рф»). В случае отсутствия данных о структуре затрат был проведён опрос врачей путём анкетирования. *Результаты.* В результате проведённого обзора литературы в базе e-Library были обнаружены 34 публикации, посвящённые применению адеметионина при НАЖБП и ВПХ. Кроме того, вне рамок обзора литературы, было обнаружено исследование 2011 г., где приведён сравнительный клинико-экономический анализ применения адеметионина (ТН — Гептрал®) и эссенциальных фосфолипидов (ТН — Эссенциале®) при алкогольном поражении печени и при инфекционном гепатите. Обзор нормативно-правовых актов в базе «КонсультантПлюс» первоначально выявил 93 документа, из которых 25 оказались нерелевантными текущей цели исследования, т. е. не позволяли проанализировать затраты на терапию адеметионином. Из 20 обнаруженных стандартов медицинской помощи лишь 2 посвящены заболеваниям печени и желчевыводящих путей. В итоге проведённого анализа выявлено, что затраты на один случай лечения НАЖБП в круглосуточном стационаре составили 24,6 тыс. руб., ВПХ — 16,0 тыс. руб.; в дневном стационаре затраты на один случай и НАЖБП, и ВПХ у взрослых составили по 19,8 тыс. руб. Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных условиях от НАЖБП составили 65,3 тыс. руб., из которых только 14,3 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 16,9 тыс. руб. вне системы ОМС и 34,1 тыс. руб. — затраты на лекарственные препараты. Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных условиях от ВПХ составили 65,4 тыс. руб., из которых 23,9 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 17,6 тыс. руб. вне системы ОМС и 23,9 тыс. руб. — затраты на лекарственные препараты. *Заключение.* В результате исследования рассчитаны средние затраты на лечение пациентов НАЖБП и ВПХ, которые в дальнейшем могут быть использованы для проведения других видов фармакоэкономического анализа.

Ключевые слова: внутрипечёночный холестаз (ВПХ); неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); адеметионин; анализ стоимости болезни; фармакоэкономический анализ

Для цитирования:

Журавлева М. В., Кукушкин Г. В., Лучинина Е. В., Шелехова Т. В., Каменева Т. Р., Кузнецова Е. В., Лучинин Е. А. Анализ стоимости лечения адеметионином больных внутрипечёночным холестазом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):41–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-41-52>

Поступила: 05 марта 2022 г. **Принята:** 14 марта 2022 г. **Опубликована:** 05 апреля 2022 г.

Ademetionine treatment cost analysis of patients with intrahepatic cholestasis and non-alcoholic fatty disease

Zhuravleva MV^{1,2}, Kukushkin GV⁵, Luchinina EV³, Shelekhova TV³, Kameneva TR⁶, Kuznetsova EV⁴, Luchinin EA⁴

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

² — Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “V. I. Razumovsky Saratov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia

⁴ — Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

⁵ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ — City Clinical Hospital named after M. P. Konchalovskiy, Moscow, Russia

Abstract. Relevance. Ademetionine is a hepatoprotective drug, is included in the draft Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and in the clinical guidelines for treating intrahepatic cholestasis (ITH), the cost analysis of treating patients with ITH and NAFLD is topical. **Aim.** The cost analysis of treatment with ademetionine for ITH and NAFLD in the Russian Federation. **Methods.** This clinical and economic analysis was conducted in accordance with the requirements of GOST R 57525–2017 and the methodological recommendations of the Center for Expertise and Quality Control of Medical Care. At the first stage, to determine the structure and number of costs, a review of legal acts and publications on the pharmacoeconomic analysis of clinical situations and drugs of interest in the e-Library and ConsultantPlus databases was carried out. The source of prices for medical services was the tariffs of the compulsory medical insurance system and data from the tariff agreement in Moscow within the framework of the compulsory medical insurance system, and in the absence of tariffs, the prices for paid medical services. Prices for drugs were obtained from an open source — the Russian Pharmaceutical Portal (Pharminindex.rf). In the absence of data on the cost structure, a survey of physicians conducted through a questionnaire. **Results.** Because of the literature review, 34 publications were found in the e-Library database on the use of ademetionine in NAFLD and ITH. Additionally, outside the scope of the literature review, a study was found in 2011, which provides a comparative clinical and economic analysis of the use of ademetionine (Heptral®) and essential phospholipids (Essentiale) in alcoholic liver damage and in infectious hepatitis. A review of legal acts in the ConsultantPlus database initially identified 93 documents, of which 25 turned out to be irrelevant to the current purpose of the study, that is, they didn't allow analyzing the costs of ademetionine therapy. Of the 20 identified standards of medical care, only 2 are devoted to diseases of the liver and biliary tract. Because of the analysis, it was revealed that the cost per case of NAFLD treatment in a round-the-clock hospital amounted to 24.6 thousand rubles; in a day hospital, the cost per case of both NAFLD and ITH in adults amounted to 19.8 thousand rubles each. The average total cost of treating one patient during the year on an outpatient basis for NAFLD amounted to 65.3 thousand rubles, of which only 14.3 thousand rubles. covered by the compulsory medical insurance system, 16.9 thousand rubles outside the compulsory medical insurance system and 34.1 thousand rubles — drug costs. The average total costs for treating one patient during the year on an outpatient basis from ITH amounted to 65.4 thousand rubles, of which 23.9 thousand rubles. covered by the compulsory medical insurance system, 17.6 thousand rubles outside the compulsory medical insurance system and 23.9 thousand rubles — drug costs. **Conclusion.** Because of the study, the average costs for treating patients with NAFLD and ITH were calculated, which can later be used to conduct other types of pharmacoeconomic analysis.

Keywords: intrahepatic cholestasis; non-alcoholic fatty liver disease; ademetionine; costs analysis; pharmacoeconomics

For citations:

Zhuravleva MV, Kukushkin GV, Luchinina EV, Shelekhova TV, Kameneva TR, Kuznetsova EV, Luchinin EA. Ademetionine treatment cost analysis of patients with intrahepatic cholestasis and non-alcoholic fatty disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(1):41–52. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-41-52>

Received: March 05, 2022. **Accepted:** March 14, 2022. **Published:** April 05, 2022

Введение / Introduction

Адеметионин — лекарственное средство (ЛС) из числа гепатопротекторов, которое, согласно АТХ-классификации, относится к группе A16A — «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные» [1].

По состоянию на 2021 г. адеметионин по-прежнему включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [2].

Согласно инструкции по медицинскому применению, адеметионин (Гептрал®) 500 мг имеет рецептурный статус и показан к применению при [3]:

— Внутрипечёночном холестазах при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:

- жировая дистрофия печени;
- хронический гепатит;
- токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулёзные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
- хронический бескаменный холецистит;
- холангит;
- цирроз печени;
- энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печёночной недостаточностью (алкогольная и др.).

— Внутрипечёночном холестазах у беременных.

— Симптомах депрессии.

— Повышенной утомляемости при хронических заболеваниях печени.

Под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи [4]. Холестаз принято разделять на внутрипечёночный и внепечёночный. Внутрипечёночный холестаз может быть следствием функциональных дефектов образования желчи на уровне гепатоцита и/или обструкции на уровне внутрипечёночных желчных протоков [4]. Синдром внутрипечёночного холестаза (ВПХ), развивающийся при поражениях печени различной этиологии, привлекает внимание гепатологов вследствие неуклонного роста заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП), индуцированными алкоголем, гепатотропными вирусами, лекарственными средствами, нарушениями обмена с риском более быстрого прогрессирования заболевания печени, снижением эффективности препаратов этиотропной направленности [4]. Нередко синдром ВПХ является ведущим в клинической картине ХЗП и диагностируется с частотой: у 78 % больных с лекарственными поражениями печени, у 19–26 % с вирусными (HCV, HBV), у 21 % с алкогольными и у 18 % с метаболическими поражениями печени [5]. Клинические проявления ВПХ,

как правило, не зависят от этиологии и механизмов развития. Ведущим клиническим симптомом заболевания является кожный зуд различной степени выраженности. В развёрнутой стадии заболевания зуд становится мучительным, нарастают признаки эндогенной интоксикации. Биохимическими маркерами синдрома ВПХ являются повышение в сыворотке крови уровней γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, в ряде случаев повышение концентрации общего и конъюгированного (прямого) билирубина, изменение липидного спектра сыворотки крови [5]. Анализ жалоб, данных анамнеза, проведение дифференциальной диагностики позволяют установить этиологию ВПХ, который охватывает широкий спектр ХЗП [6]. Согласно российским клиническим рекомендациям, в том числе рекомендациям научных сообществ, адеметионин может быть показан при первичном билиарном циррозе, при лекарственном холестазах, холестазах во время беременности, а также других патологиях печени, сопровождающих ВПХ [6].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. В основе патогенеза НАЖБП лежит феномен инсулинорезистентности и гиперинсулинемия. Исключением являются случаи вторичной, или «специфической», НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или является осложнением течения заболеваний других органов и систем. Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используются следующие коды МКБ-10: К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.9 — хронический гепатит неуточнённый; К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; К 74.6 — другой и неуточнённый цирроз печени [7].

В Российской Федерации частота НАЖБП в 2007 г. составляла 27 %, а в 2014 г. — 37,1 % (прирост более 10 %), что выводит её на первое место среди заболеваний печени — 71,6 %. Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2 [8]. В исследование DIREG_L_01903 было всего включено 30 754 человека, из них женщины составили 56 % (17 208 человек), средний возраст участников исследования — $47,8 \pm 16,4$ года. Согласно полученным данным, распространённость НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляла 27,0 %, из них лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на стадии цирротических изменений, у 80,3 % был отмечен стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1 %), 40–49 лет (23,6 %), 60–69 лет (18,1 %). Наиболее распространёнными факторами

риска среди больных НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) — 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % [8].

Лечение пациентов с НАЖБП в большинстве случаев проводится амбулаторно. Госпитализация больных целесообразна при необходимости проведения дополнительного обследования (например, биопсия печени) и в случае декомпенсации функции печени, как правило на стадии цирроза. Медикаментозные средства для лечения ожирения могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни, при недостаточной эффективности последних. Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Адеметионин включён в проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП [9]. Учитывая данный факт, анализ стоимости лечения данным лекарственным препаратом пациентов ВПХ и НАЖБП является весьма актуальным.

Цель / Goal

Целью данного исследования является анализ стоимости лечения адеметионином внутрипечёчного холестаза и анализ стоимости лечения адеметионином неалкогольной жировой болезни печени в Российской Федерации.

Материалы и методы / Materials and methods

Настоящий фармакоэкономический анализ проведён в соответствии с требованиями ГОСТ Р 57525-2017 «Национальный стандарт Российской Федерации. Клинико-экономические исследования. Общие требования» и требованиями методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России.

Информация для анализа получена при помощи метода моделирования в Microsoft Office Excel: стоимость лечения определяли для усреднённых моделей больных НАЖБП и ВПХ, которым требуется медицинская помощь в амбулаторных и стационарных условиях (табл. 1). Горизонт анализа был ограничен одним годом. Настоящее исследование проводилось с позиции системы здравоохранения Российской Федерации, поэтому учитывали только прямые медицинские затраты.

На первом этапе для определения структуры и размера затрат был осуществлён обзор нормативно-правовых актов и публикаций, посвящённых фармакоэкономическому анализу клинических ситуаций и лекарственных препаратов.

Поиск литературы был проведён в базах данных e-Library и «КонсультантПлюс» с 2011 по 2021 год включительно. Поиск проводили по следующим ключевым словам: «Адеметионин» + «Неалкогольная жировая болезнь печени», «Адеметионин» + «Внутрипечёчный холестаз», «Внутрипечёчный холестаз», «Неалкогольная жировая болезнь печени», «Стандарт» AND «Печени», «Печени» AND «Адеметионин», «Адеметионин» AND «Стандарт». Дополнительные фильтры не применялись.

Были исключены исследования, которые не подходили по следующим критериям: (1) исследования, в которых адеметионин применялся при заболеваниях, отличных от НАЖБП и ВПХ; (2) публикации и нормативные акты, не связанные с оценкой затрат на лечение адеметионином; (3) исследования, не имевшие результатов; (4) дубли публикаций на нескольких языках; (5) при описании одного и того же исследования в разных публикациях исключались более ранние публикации.

Из литературных источников для анализа использовали следующую информацию: наименование, частота и кратность применения медицинских услуг, лабораторных исследований, лекарственных препаратов, средняя суточная доза (ССД) и длительность курса.

Таблица 1

Характеристики моделей больных

Table 1

Patient model Characteristics

Диагноз	НАЖБП	ВПХ
Возрастная категория	Взрослые	Взрослые
Пол	Любой	Любой
Фаза	Хроническая	Хроническая
Стадия	Любая	Любая
Осложнения	Без осложнений	Без осложнений
Вид медицинской помощи	Первичная медицинская помощь	Первичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Амбулаторная медицинская помощь	Амбулаторная медицинская помощь
Форма оказания медицинской помощи	Плановая	Плановая

Для расчёта затрат, которые не удалось определить на основании данных, найденных в ходе обзора литературы и нормативно-правовых актов, был проведён опрос врачей: терапевтов и гастроэнтерологов. Разработанные опросники содержали перечень медицинских мероприятий для диагностики и лечения НАЖБП и ВПХ, а также частоту их назначения и кратность применения.

Источником цен на медицинские услуги выступили тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и данные из тарифного соглашения г. Москвы в рамках системы ОМС, а в случае отсутствия тарифов — цены на платные медицинские услуги [10, 17–20].

Затраты на оказание медицинской помощи в стационарных условиях и при вызове скорой медицинской помощи были получены из Программы государственных гарантий оказания медицинской помощи (табл. 2).

Таблица 2

Исходные данные для расчёта затрат на оказание медицинской помощи

Table 2

Initial data for calculating the costs of medical care

Норматив финансовых затрат в РФ	Скорая медпомощь	2 713	[10]
	Дневной стационар	22 262	
	Круглосуточный стационар	37 382	

Цены на лекарственные препараты были получены из открытого источника — Российского фармацевтического портала («Фарминдекс.рф») [11].

Дисконтирование затрат не проводилось, т. к. горизонт анализа ограничен одним годом.

Результаты / Results

Анализ стоимости болезни

(внутрипечёночный холестаз и неалкогольная жировая болезнь печени) на основании актуальных нормативных актов

В результате проведённого обзора литературы в базе e-Library были обнаружены 34 публикации, посвящённые применению адеметионина при НАЖБП и ВПХ. При этом ни одна из работ не была посвящена фармакоэкономическому анализу.

Вместе с тем, вне рамок описываемого обзора литературы, было обнаружено исследование 2011 г., где проводился сравнительный клинко-экономический анализ применения адеметионина (ТН — Гептрал®) и эссенциальных фосфолипидов (ТН — «Эссенциале»), как при алкогольном поражении печени, так и при инфекционном гепатите. В данном исследовании было показано, что адеметионин (ТН —

Гептрал®), несмотря на большую стоимость терапии, является клинически и экономически более выгодным препаратом, так как его применение достоверно чаще сопровождалось улучшением биохимических показателей, а показатели «затраты-эффективность» были ниже, чем при лечении эссенциальными фосфолипидами (ТН — «Эссенциале») [13].

Обзор нормативно-правовых актов в базе «КонсультантПлюс» первоначально выявил 93 документа, из которых 25 оказались нерелевантными текущей цели исследования, т. е. не позволяли проанализировать затраты на терапию адеметионином.

По состоянию на апрель 2021 г. Министерством здравоохранения утверждены одни клинические рекомендации, удовлетворяющие цели исследования, — клинические рекомендации «Внутрипечёночный холестаз при беременности» [14]. Клинические и методические рекомендации профессиональных организаций по лечению НАЖБП и ВПХ не утверждены Министерством здравоохранения.

Из 20 обнаруженных стандартов медицинской помощи лишь 2 посвящены заболеваниям печени и желчевыводящих путей:

- приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»;
- приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 669н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при циррозе печени».

Остальные документы, в которые входил адеметионин, были посвящены терапии больных с различными состояниями и синдромами, обусловленными употреблением психоактивных веществ (11 стандартов); с кистозным фиброзом (муковисцидозом) (2 стандарта); с локализованной склеродермией (1 стандарт); с нарушением обмена меди (1 стандарт); с лепрой (1 стандарт); с гепатитом С у детей (1 стандарт); с хроническим панкреатитом у детей (1 стандарт).

Анализ затрат на оказание специализированной медицинской помощи в рамках системы обязательного медицинского страхования показал, что в круглосуточном стационаре затраты на один случай НАЖБП составляют 24 600 руб., ВПХ — 16 029 руб.; в дневном стационаре затраты на НАЖБП и ВПХ у взрослых составляют по 19 813 руб. (табл. 3).

Затраты на оказание медицинской помощи больным, находящимся в терминальной стадии, соответствуют затратам на паллиативную помощь и покрываются системой ОМС в размере 6,7 тыс. руб. в день при госпитализации больного и 7,2 тыс. руб. в день при оказании услуги больному на дому (табл. 4).

Анализ стоимости болезни (внутрипечёночный холестаз и неалкогольная жировая болезнь печени) на основании опроса экспертов

В результате опроса 102 врачей (51 терапевт и 51 гастроэнтеролог) был составлен перечень медицинских мероприятий для диагностики и лечения НАЖБП и ВПХ, а также частоты их назначения и кратности применения.

Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных услови-

ях от НАЖБП составили 65,3 тыс. руб., из которых 14,3 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 16,9 тыс. руб. вне системы ОМС и 34,1 тыс. руб. составляют затраты на лекарственные препараты (табл. 5, 6).

Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных условиях от ВПХ — 65,4 тыс. руб., из которых 23,9 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 17,6 тыс. руб. вне системы ОМС и 23,9 тыс. руб. составляют затраты на лекарственные препараты (табл. 7, 8).

Таблица 3

Результаты анализа затрат на госпитализацию больных

Table 3

Cost analysis results for patient hospitalization

Условия оказания	Профиль	Нозология	Затраты ОМС на 1 случай, рубли	Источник
Круглосуточный стационар	Взрослые	НАЖБП	24 600	[15]
		ПХ	16 029	
Дневной стационар	Взрослые	НАЖБП	19 813	
		ВПХ	19 813	

Таблица 4

Результаты анализа затрат на медицинскую помощь больным в терминальной стадии

Table 4

Cost analysis results for medical care of patients in terminal stage

Условия оказания	Вид медицинской помощи	Затраты ОМС на 1 случай (1 день), руб.	Источник
Стационар	Паллиативная	6 714	[16]
Выезд на дом	Паллиативная	7 202	

Таблица 5

Перечень медицинских мероприятий для диагностики и лечения НАЖБП в амбулаторных условиях

Table 5

Medical measures List for the diagnosis and treatment of NAFLD on an outpatient basis

Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста (ОМС) первичный	1 587	[17]
Лабораторные методы исследования (ОМС)	1 909	[17]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	7 503	[18]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	5 157	[19]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	646	[20]
Инструментальные методы исследования (ОМС)	3 276	[17]
Инструментальные методы исследования (за счёт больного)	3 627	[20]
Медицинские мероприятия для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста (ОМС) повторный	676	[17]
Лабораторные методы исследования (ОМС)	1 828	[17]
Инструментальные методы исследования (ОМС)	5 029	[17]

Таблица 6
Table 6

Перечень лекарственных препаратов для лечения НАЖБП в амбулаторных условиях

Drug List for the treatment of NAFLD on an outpatient basis

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз					Цена за уп., руб.	Количество в упаковке, мг, или ЕД, или мл	Стоимость 1 мг или 1 ЕД, руб.	Затраты на курс, руб.	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источ-ник
МНН	Частота назначения	Длительность курса, дни	Средняя суточная доза, мг или ЕД							
Урсодезоксихолевая кислота	88 %	102	806	783	12 500	0,1	5 151	4 533	[15]	
Адеметионин	76 %	64	809	1867	8 000	0,2	12 083	9 183		
Метионин	17 %	67	710	68	12 500	0,0	258	44		
Метадоксин	5 %	32	1150	1769	15 000	0,1	4 340	217		
Аргинина глутамат	8 %	33	629	495	10 000	0,0	1 028	82		
Глутатион	7 %	40	140	3464	3 000	1,2	6 465	453		
Глицерризиновая кислота + Фосфолипиды	52 %	72	516	1077	15 000	0,1	2 667	1 387		
Фосфолипиды	64 %	73	898	504	9 000	0,1	3 668	2 348		
Панкреатин	55 %	44	35 265	241	200 000	0,0	1 868	1 028		
Силибинин	14 %	62	265	121	3 000	0,0	662	93		
Орнитин	21 %	40	869	1759	150 000	0,0	408	86		
Мебеверин	37 %	28	339	437	6 000	0,1	692	256		
Расторопши пятнистой плодов экстракт	34 %	63	467	424	3 300	0,1	3 778	1 285		
Витамин Е	32 %	45	246	273	6 000	0,0	505	161		
Артишока листьев экстракт	39 %	51	552	1020	36 000	0,0	797	311		
Пиоглитазон	7 %	105	21	1234	900	1,4	3 023	212		
Токоферола ацетат	21 %	45	252	273	6 000	0,0	517	109		
Орлистат	25 %	63	192	2682	10 080	0,3	3 218	805		
Метформин	60 %	155	983	171	15 000	0,0	1 733	1 040		
Агонисты GLP1 [15]										
- Лираглутид	7 %	67	3	5701	18	316,7	63 657	4456		
- Эксенатид	4 %	36	13	5525	300	18,4	8 619	345		
Аторвастатин	41 %	132	22	320	600	0,5	1 549	635		
Розувастатин	54 %	151	15	345	150	2,3	5 205	2 810		
Эзетимиб	15 %	94	11	543	300	1,8	1 871	281		

Таблица 6 (продолжение)

Перечень лекарственных препаратов для лечения НАЖБП в амбулаторных условиях

Table 6

Drug List for the treatment of NAFLD on an outpatient basis

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз				Цена за уп., руб.	Количество в упаковке, мг, или ЕД, или мл	Стоимость 1 мг или 1 ЕД, руб.	Затраты на курс, руб.	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
МНН	Частота назначения	Длительность курса, дни	Средняя суточная доза, мг или ЕД						
Телмисартан	16 %	235	46	479	1 120	0,4	4 626	740	[15]
Лозартан	15 %	209	72	114	375	0,3	4 561	684	
Ирбесартан	10 %	197	147	339	2 100	0,2	4 673	467	
Ингибиторы АПФ	18 %	180	14	55	500	0,1	275	50	
Итого								34 101	

Таблица 7

Перечень медицинских мероприятий для диагностики и лечения внутрипечёчного холестаза в амбулаторных условиях

Table 7

List of medical measures on an outpatient basis diagnosis and treatment for intrahepatic cholestasis

Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста (ОМС)	634	[17]
Лабораторные методы исследования (ОМС)	1 598	[17]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	5 573	[18]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	5 715	[19]
Лабораторные методы исследования (за счёт больного)	2 760	[20]
Инструментальные методы исследования (ОМС)	4 458	[17]
Инструментальные методы исследования (за счёт больного)	3 517	[20]
Медицинские мероприятия для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста (ОМС)	581	[17]
Лабораторные методы исследования (ОМС)	2 281	[17]
Инструментальные методы исследования (ОМС)	14 384	[17]

Таблица 8
Table 8

Перечень лекарственных препаратов для лечения внутрипечёчного холестаза в амбулаторных условиях

Drugs List for the intrahepatic cholestasis treatment on an outpatient basis

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз					Цена за уп., руб.	Количество в упаковке, мг, или ЕД, или мл	Стоимость 1 мг или 1 ЕД, руб.	Затраты на курс, руб.	Затраты на усреднённого больного, руб.	Источник
МНН	Частота назначения	Длительность курса, дни	Средняя суточная доза							
Урсодезоксихолевая кислота	93 %	95	847		783	12 500	0,1	5 041	4 688	[11]
Адеметионин	71 %	65	976		1 867	8 000	0,2	14 805	10 511	
Артишока листьев экстракт	37 %	49	523		1 020	36 000	0,0	726	269	
Мебеверин	41 %	31	322		437	6 000	0,1	727	298	
Панкреатин	48 %	52	26 756		241	200 000	0,0	1 675	804	
Пиоглитазон	4 %	36	103		1 234	900	1,4	5 084	203	
Токоферола ацетат	19 %	33	190		273	6 000	0,0	286	54	
Орлистат	11 %	54	199		2 682	10 080	0,3	2 859	314	
Метформин	25 %	125	1 002		171	15 000	0,0	1 424	356	
Агонисты GLP1										
- Лираглутид	4 %	42	3		5 701	18	316,7	39 904	1 596	
- Эксенатид	3 %	134	8		5 525	300	18,4	19 743	592	
Аторвастатин	26 %	117	20		320	600	0,5	1 248	324	
Розувастатин	29 %	127	16		345	150	2,3	4 669	1 354	
Эзетимиб	16 %	53	11		543	300	1,8	1 055	169	
Телмисартан	13 %	170	60		479	1 120	0,4	4 365	568	
Лозартан	12 %	208	54		114	375	0,3	3 405	409	
Ирбесартан	11 %	164	130		339	2 100	0,2	3 440	378	
Ингибиторы АПФ	13 %	174	16		55	500	0,1	304	40	
Рифампицин	18 %	26	448		522	1 500	0,3	4 053	730	
Налтрексон	5 %	24	50		973	500	1,9	2 336	117	
Сертралин	10 %	75	57		501	1 400	0,4	1 531	153	
Итого										23 927

Заключение / Conclusion

В результате проведённого обзора литературы в базе e-Library не было обнаружено работ по фармакоэкономическому анализу применения адеметионина при НАЖБП и ВПХ. Вместе с тем, вне рамок описываемого обзора литературы, было обнаружено исследование 2011 г., где был проведён сравнительный клинико-экономический анализ применения адеметионина (ТН — Гептрал®) и эссенциальных фосфолипидов (ТН — «Эссенциале»), как при алкогольном поражении печени, так и при инфекционном гепатите.

Обзор нормативно-правовых актов в базе «КонсультантПлюс» первоначально выявил, что из 20 обнаруженных стандартов медицинской помощи, в которых упоминается адеметионин, лишь 2 посвящены заболеваниям печени и желчевыводящих путей. На апрель 2021 г. Министерством здравоохранения утверждены только одни клинические рекомендации, удовлетворяющие цели исследования, — клинические рекомендации «Внутрипечёночный холестаз при беременности». Клинические и методические рекомендации профессиональных организаций / научных сообществ по лечению НАЖБП и ВПХ при различных заболеваниях печени не утверждены Министерством здравоохранения РФ.

Кроме того, вне рамок обзора литературы было обнаружено, что адеметионин включён в алгоритмы ведения пациентов Департамента здравоохранения Москвы: пациентам с фиброзом/циррозом печени при синдроме цитолиза и холестаза; пациентам с хроническим гепатитом для купирования цитолитического синдрома и холестатического синдрома.

Расчёт затрат на оказание специализированной медицинской помощи в рамках системы обязательного ме-

дицинского страхования показал, что в круглосуточном стационаре затраты на один случай лечения НАЖБП составляют 24,6 тыс. руб., ВПХ — 16,0 тыс. руб.; в дневном стационаре затраты на один случай и НАЖБП, и ВПХ у взрослых составляют по 19,8 тыс. руб.

В результате опроса 102 врачей (51 терапевт и 51 гастроэнтеролог) был составлен перечень медицинских мероприятий для диагностики и лечения НАЖБП и ВПХ, а также частоты назначения и кратности применения этих медицинских технологий в амбулаторных условиях.

Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных условиях от НАЖБП составили 65,3 тыс. руб., из которых 14,3 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 16,9 тыс. руб. вне системы ОМС и 34,1 тыс. руб. составляют затраты на лекарственные препараты.

Средние суммарные затраты на лечение одного больного в течение года в амбулаторных условиях от ВПХ — 65,4 тыс. руб., из которых 23,9 тыс. руб. покрываются системой ОМС, 17,6 тыс. руб. вне системы ОМС и 23,9 тыс. руб. составляют затраты на лекарственные препараты.

В результате исследования рассчитаны средние затраты на лечение пациентов НАЖБП и ВПХ, которые в дальнейшем могут быть использованы для проведения других видов фармакоэкономического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Журавлева Марина Владимировна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

SPIN-код: 6267-9901

д. м. н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» 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

Кукушкин Герман Владимирович

e-mail: germanpharm@yandex.ru

SPIN-код: 2583-7860

к. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Zhuravleva Marina V.

Corresponding author

e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

SPIN code: 6267-9901

Dr. Sci. (Med.), professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the FSBI "SCEEMP" 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

Kukushkin German V.

e-mail: germanpharm@yandex.ru

SPIN code: 2583-7860

Cand. Sci. Med., Professor of the Department of Pharmacology of the Pediatric Faculty FSAEI HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Лучинина Елена Валентиновна

e-mail: eluchinina@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>

SPIN-код: 9505-5244

доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Шелехова Татьяна Владимировна

e-mail: tshelexova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Каменева Татьяна Рудольфовна

e-mail: tkamenek@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

SPIN-код: 8625-7540

к. м. н., врач — клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. М. П. Кончаловского ДЗМ», Москва, Россия

Кузнецова Елена Викторовна

e-mail: kuznetsovaev11@zdrav.mos.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

SPIN-код: 4930-9780

заведующая отделом, организационно-методический отдел ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

Лучинин Евгений Алексеевич

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

SPIN-код: 7302-3654

специалист отдела оценки медицинских технологий ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

Luchinina Elena V.

e-mail: eluchinina@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>

SPIN code: 9505-5244

Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Shelekhova Tatiana V.

e-mail: tshelexova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Kameneva Tatiana R.

e-mail: tkamenek@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

SPIN code: 8625-7540

Cand. Sci. Med., doctor — clinical pharmacologist City Clinical Hospital named after M. P. Konchalovsky, Moscow, Russia

Kuznetsova Elena V.

e-mail: kuznetsovaev11@zdrav.mos.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

SPIN code: 4930-9780

head of the department, organizational and methodological department Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Luchinin Evgeny A.

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>

SPIN code: 7302-3654

Specialist of the Medical Technology Assessment Department Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Силивончик Н. Н., Адаменко Е. И., Богуш Л. С. Адemetионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017;(2):33–49. [Silivontchik NN, Adamenko AI, Bogush LS. Ademetionine: physiological effects and use in treatment of liver diseases. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017;(2):33–49. (In Russ).].
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.11.2020 № 3073-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год». [Order of the Government of the Russian Federation No. 3073-r dated 11/23/2020 "Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2021 god". (In Russ).]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011250016>. Ссылка активна на 17.09.2021.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал (адemetионин) ЛП-004269 от 28.04.2017, изм. № 3, 2020. [Instructions for the medical use of the drug Heptral (ademetionine) 28.04.2017. (In Russ).].
4. Стельмах В. В., Коваленко А. Л., Козлов В. К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;152(4):89–98. [Stelmakh VV, Kovalenko AL, Kozlov VK. Efficiency of

the preparation "Remaxol, solution for infusions" in the therapy of patients with the syndrome of intrahepatic cholestasis in chronic diffusion diseases of the liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;152(4):89–98. (In Russ).].

5. Голованова Е. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. [Golovanova EV. Diagnostika i lechenie vnutriphechenochnogo kholestaza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni [dissertation]. Moscow, 2008. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/diagnostika-i-lechenie-vnutriphechenochnogo-kholestaza-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-pech>. Ссылка активна на 17.09.2021.

6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, Baranskaya YK, Okhlobystin AV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Sheptulin AA. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ).]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

7. МКБ-10. [МКБ-10. (In Russ).]. Доступно по: <https://mkb-10.com/>. Ссылка активна на 17.09.2021.

8. Цуканов В. В., Юркина А. С., Ушакова Т. А., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(2):17–27. [Tsukanov VV, Yurkina AS, Ushakova TA, Blinov DV. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Novosibirsk (Siberian federal district): regional data of open multicenter prospective study DIREG 2. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2016;9(2):17–27. (In Russ).]. doi: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Tikhonov IN, Shirokova YN, Buyeverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO., Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ).]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
10. Постановление Правительства Российской Федерации № 2299 от 28.12.2020 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2299 of 12/28/2020 “O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov”. (In Russ).]. Доступно по: <http://government.ru/news/41272/>. Ссылка активна на 17.09.2021.
11. Российский фармацевтический портал. [Rossiiskii farmatsevticheskii portal. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>. Ссылка активна на 17.09.2021.
12. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mnn>. Ссылка активна на 17.09.2021.
13. Телегина И. В., Борисенко О. В., Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ применения препарата гептрал при алкогольном поражении печени и инфекционном гепатите. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2011;4(1):9–15. [Telegina IV, Borisenko OV, Vorobev PA. Kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniya preparata geptral pri alkohol'nom porazhenii pecheni i infektsionnom gepatite. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoekonomika*. 2011;4(1):9–15. (In Russ).].
14. Клинические рекомендации «Внутрипечёночный холестаз при беременности» (утв. Минздравом России), 2020. [Klinicheskie rekomendatsii “Vnutripechenochnyi kholestaz pri beremennosti” (utv. Minzdravom Rossii), 2020. (In Russ).]. Доступно по: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/30-11-2020-15-05-04-vnutripechenochnyy-kholestaz-pri-beremennosti>. Ссылка активна на 17.09.2021.
15. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования. Москва, 2021. [Metodicheskie rekomendatsii po sposobam oplaty meditsinskoi pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya. Moskva, 2021. (In Russ).]. Доступно по: <http://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/>. Ссылка активна на 17.09.2021.
16. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2021 год. [Tarifnoe soglasenie na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2021 god. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2021>. Ссылка активна на 17.09.2021.
17. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2021 год от «12» января 2021 года Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС, применяемые в том числе для осуществления горизонтальных расчётов. [Prilozhenie № 6 k Tarifnomu soglasheniyu na 2021 god ot “12” yanvarya 2021 goda Tarify na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi v ambulatornykh usloviyakh v ramkakh Territorial'noi programmy OMS, primenyaemye v tom chisle dlya osushchestvleniya gorizonta'nykh raschetov. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2021>. Ссылка активна на 17.09.2021.
18. Независимая лаборатория «ИНВИТРО». [Nezavisimaya laboratoriya “INVITRO”. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/630/27787/>. Ссылка активна на 17.09.2021.
19. Лабораторная служба «Хеликс». [Laboratornaya sluzhba “Helix”. (In Russ).]. Доступно по: <https://helix.ru/kb/item/40-273>. Ссылка активна на 17.09.2021.
20. Лаборатория «Гемотест». [Laboratoriya “Gemotest”. (In Russ).]. Доступно по: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/issledovaniya-krovi/biokhimiya/diagnostika-patologii-pecheni-bez-biopsii/steatoskrin/>. Ссылка активна на 17.09.2021.

Лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия

Остроумова О. Д.^{1,2}, Листратов А. И.¹, Кочетков А. И.¹, Близнюк С. А.³, Комарова А. Г.³, Сычёв Д. А.¹

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

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

³ — ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

Аннотация. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в лёгочной артерии. Данная патология ассоциирована с высокой смертностью, а специфическая терапия лёгочной артериальной гипертензии не влияет на причину заболевания и является чрезвычайно дорогостоящей. В связи с этим особенно важно изучение модифицируемых этиологических факторов ЛАГ. К одним из таких факторов относятся лекарственные средства. Одной из ведущих групп препаратов-индукторов является группа анорексигенных средств. Именно представители данной группы, такие как аминорекс, были первыми индукторами ЛАГ. Причём эта нежелательная реакция была настолько значимой, что привела к отзыву с рынка данных препаратов. В настоящее время ведущую роль в контексте лекарственно-индуцированной лёгочной гипертензии играют такие средства, как противоопухолевые, противовирусные препараты, а также интерфероны. Данные препараты приводят к лёгочной гипертензии путём различных патофизиологических механизмов. Ведущими мерами профилактики данной патологии являются ограничение применения препаратов-индукторов, снижение распространения ВИЧ-инфекции, так как для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов может применяться несколько групп лекарственных средств, приводящих к развитию лёгочной гипертензии.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия; лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия; лекарственные средства; нежелательные реакции; противоопухолевые препараты

Для цитирования:

Остроумова О. Д., Листратов А. И., Кочетков А. И., Близнюк С. А., Комарова А. Г., Сычёв Д. А. Лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):53–63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-53-63>

Поступила: 22 февраля 2022 г. **Принята:** 27 февраля 2022 г. **Опубликована:** 10 марта 2022 г.

Drug-induced pulmonary artery hypertension

Ostroumova OD^{1,2}, Listratov AI¹, Kochetkov AI¹, Bliznyuk SA³, Komarova AG³, Sychev DA¹

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

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

³ — Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Abstract. Pulmonary arterial hypertension is a condition characterized by an increase in mean pressure in the pulmonary artery. This pathology is associated with high mortality, and specific therapy for pulmonary arterial hypertension does not affect the cause of the disease and is extremely expensive. In this regard, it is especially important to study the modifiable etiological factors of pulmonary arterial hypertension. One such factor is drugs. One of the leading groups of drugs-inductors is anorexigenic drugs. It was the representatives of this group, such as aminorex, who were the first inducers of pulmonary hypertension. Moreover, this adverse reaction was so significant that it led to the withdrawal of these drugs. Currently, the leading role in the context of drug-induced pulmonary hypertension is played by such drugs as anticancer, antiviral drugs, and interferons. These drugs lead to pulmonary hypertension through various pathophysiological mechanisms. The leading measures to prevent this pathology are to limit the use of culprit medications, reduce the spread of HIV infection, since several groups of drugs can be used to treat HIV-infected patients, leading to the development of pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary arterial hypertension; drug-induced pulmonary arterial hypertension; drugs; adverse drug reactions; anticancer drugs

For citation:

Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Bliznyuk SA, Komarova AG, Sychev DA. Drug-induced pulmonary artery hypertension. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(1):53–63. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-53-63>

Received: February 22, 2022. **Accepted:** February 27, 2022. **Published:** March 10, 2022

Введение / Introduction

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в лёгочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца [1]. (Нормальное значение давления в лёгочной артерии в покое — среднее ДЛА ≥ 20 мм рт. ст. [2].)

Согласно данным регистров, заболеваемость ЛАГ варьирует от 1,1 до 2,4 случая на миллион случаев в год, распространённость составляет от 6,6 до 15 случаев [3]. ЛАГ характеризуется прогрессирующим тяжёлым поражением мелких сосудов и васкулопатией лёгких, приводящей к прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов с ЛАГ [4]. При агрессивном ведении пациентов с помощью комбинированной терапии пятилетняя выживаемость составляет 56 % [5]. Несмотря на разработку новых препаратов для лечения данного состояния, эти лекарственные средства (ЛС) являются вазодилаторами и не влияют на ключевые звенья патогенеза

ЛАГ [6]. Данные препараты улучшают симптоматику и снижают частоту госпитализации, однако они не лечат заболевание и являются очень дорогими. Кроме того, методы лечения ЛАГ, которые имеются на данный момент, не продемонстрировали снижения смертности, которая остаётся на уровне 50 % в течение 5 лет [5]. Несмотря на то что частота госпитализации, ассоциированной с этим заболеванием, снизилась с начала века, средняя стоимость и продолжительность госпитализации увеличилась [7]. Согласно многим исследованиям, средняя стоимость лечения ЛАГ может достигать 120 тыс. долларов в год [8].

Таким образом, ЛАГ является значимой проблемой в клинической практике, для которой характерна высокая смертность и отсутствие этиотропного лечения. Поэтому необходимо изучение модифицируемых этиологических факторов ЛАГ. На сегодняшний день выявлено более 20 различных ЛС, приём которых ассоциирован с развитием первичной ЛАГ, в таком случае её принято называть лекарственно-индуцированной (ЛИ) [9–11], среди них анорексигенные, наркотические препараты и другие ЛС (см. табл. 1) [9–40].

Таблица 1

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной лёгочной артериальной гипертензии [12–40]

Table 1

Лекарственные средства	Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Амфетаминоподобные регуляторы аппетита			
Аминорекса фумарат*	0,2	Серотонинопосредованный	C
Фенфлурамин*	Нет данных	Серотонинопосредованный	C
Дексфенфлурамин*	Нет данных	Серотонинопосредованный	C
Бенфлюорекс*	Нет данных	Серотонинопосредованный	C
Фенилпропаноламин	Нет данных	Серотонинопосредованный	C
Психостимуляторы			
Амфетамин	Нет данных	Серотонинопосредованный, вазоконстрикторное действие, повреждение эндотелия сосудов	C
Метамфетамин	Нет данных		C
Кокаин	Нет данных	Серотонинопосредованный, вазоконстрикторное действие, микроэмболизация лёгочных капилляров, поражение миокарда	C
Интерфероны			
Интерферон альфа	Нет данных	Вазоконстрикторное действие, кардиомиопатия и поражение интерстиция лёгких приводят к вторичной ЛАГ	B
Интерферон бета	Нет данных		B
Противовирусные препараты			
Софосбувир	2	Неизвестен	C
Противоопухолевые препараты			
Ингибиторы тирозинкиназы			
Дазатиниб	0,2	Вазоспазм, пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повреждение эндотелия сосудов	B

Иматиниб	Нет данных	Вазоспазм, пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки	В
Нилотиниб	Нет данных		С
Бозутиниб	Нет данных		С
Понатиниб	Нет данных		С
Руксолитиниб	Нет данных	Неизвестен	С
Алкилирующие средства			
Митомицин	Нет данных	Развитие лёгочной веноокклюзионной болезни	С
Блеомицин	Нет данных		С
Циклофосфамид	Нет данных		С
Ингибиторы протеасом			
Карфилзомиб	3	Неизвестен	С
Ингибиторы VEGF			
Бевацизумаб	Нет данных	Неизвестен	С
Ингибиторы HER-2			
Трастузумаб эмтанзин	Нет данных	Неизвестен, возможно вторичный по отношению к телеангиэктазии	С
Противоопухолевые средства растительного происхождения			
Паклитаксел	Нет данных	Лёгочная веноокклюзионная болезнь	С
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина**			
Флуоксетин	Нет данных	Серотонинопосредованный	С
Циталопрам	Нет данных		С
Пароксетин	Нет данных		С
Сертралин	Нет данных		С
Иммуносупрессанты			
Циклоспорин	Нет данных	Повреждение эндотелия	С
Лефлуномид	Нет данных	Повреждение эндотелия	С
Ритуксимаб	Нет данных	Иммуноопосредованный	С
Опиоидные анальгетики			
Бупренорфин	Нет данных	Неизвестен	С
Трамадол	Нет данных	Неизвестен	С
Другие лекарственные средства			
Триптофан	Нет данных	Неизвестен, возможно серотонинопосредованный	С
Амиодарон	Нет данных	Опосредованно через поражение интерстиция лёгких, а также щитовидной железы	С
Протамина сульфат	Нет данных	Опосредованно через тромбоксан А2 и эндотелин-1	С
Перголид	Нет данных	Возможно, серотонинопосредованный	С
Зверобой продырявленный	Нет данных	Неизвестен	С
Индирубин***	Нет данных	Неизвестен	С

Примечания: уровни доказательности [41]: А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В — данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай — контроль», метаанализов и (или) пострегистрационных исследований; уровень С — данные одного или нескольких опубликованных отчётов о случаях или серии случаев; * препараты отозваны с рынка в связи с развитием ЛАГ; ** в неонатологической практике, при применении ЛС матерью во время беременности; *** входит в состав средств китайской народной медицины; HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) — рецептор эпидермального фактора роста, тип 2, VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов.

Notes: levels of evidence [41]: A — data from one or more randomized controlled clinical trials; level B — data from prospective observational studies, cohort studies, case—control studies, meta-analyses and (or) post-registration studies; level C — data from one or more published case reports or a series of cases; * drugs withdrawn from the market due to the development of pulmonary arterial hypertension; ** in neonatology practice, when using drugs by a mother during pregnancy; *** is part of Chinese folk medicine; HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) — epidermal growth factor receptor, type 2, VEGF (vascular endothelial growth factor) — vascular endothelial growth factor.

Хотя клинические проявления и результаты клинико-инструментальных исследований в некоторых случаях не позволяют идентифицировать ЛИ ЛАГ от других форм ЛАГ, её клиническое течение и прогноз могут быть непредсказуемыми и у части больных определяются продолжительностью приёма препарата-индуктора. Помимо агрессивного лечения ЛАГ-специфической терапией, основной задачей в лечении ЛИ ЛАГ является раннее выявление ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛАГ.

ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением ЛАГ, суммированы в табл. 1 [12–40].

Проблема ЛИ ЛАГ нашла отражение как в европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ 2015 г. [4], так и в рекомендациях Министерства здравоохранения России [1]. В этих документах среди факторов риска развития ЛАГ упоминаются ЛС. В зависимости от степени риска развития ЛАГ эксперты разделяют ЛС на «определённые» и «вероятные». К «определённым» ЛС относятся аминорекс, фенфлурамин, дексфенфлурамин, бенфлуорекс, дазатиниб, а также такие вещества, как метамфетамины, токсическое рапсовое масло. К группе «вероятных» — кокаин, фенилпропаноламин, зверобоя продырявленного трава, амфетаминоподобные препараты, интерферон α -2b и интерферон β -1a, алкилирующие препараты, бозутиниб, противовирусные препараты прямого действия. Кроме того, к «вероятным» факторам риска развития ЛАГ относится вещество индирибин, входящее в состав средств народной китайской медицины.

Благодаря накопленным за последние годы данным, дазатиниб и метамфетамины из группы «вероятных» перенесены в группу «определённых» ЛС, с приёмом которых ассоциировано развитие ЛАГ [1].

Эпидемиология / Epidemiology

Распространённость ЛАГ в мире составляет около 1 % населения, в возрасте старше 65 лет встречаемость ЛАГ достигает 10 % пациентов [42]. Данные о распространённости ЛИ ЛАГ ограничены, так как установить причинно-следственную связь между приёмом ЛС и возникновением ЛАГ часто затруднительно, расчётная распространённость ЛИ ЛАГ среди пациентов с ЛАГ составляет около 10 % [10]. Имеются данные о распространённости ЛИ ЛАГ среди больных с ВИЧ-инфекцией: её частота достигает 3–9,9 % [43, 44]. В литературе также имеются ограниченные сведения о частоте возникновения данной нежелательной реакции (НР) на фоне приёма конкретных препаратов. Так, на фоне применения аминорекса, препарата из группы регуляторов аппетита, у одного или двух пациентов из тысячи развивалась ЛАГ [45]. Это значительно выше, чем первичная ЛАГ, распространённость которой оценивается в 1–2 случая на миллион [45]. В связи с от-

зывом с рынка препаратов данной группы больший интерес представляет распространённость ЛАГ на фоне применения препаратов, которые используются в настоящее время. Так, одной из установленных групп препаратов — индукторов ЛИ ЛАГ являются противоопухолевые средства. Частота ЛАГ на фоне приёма дазатиниба оценивается в 0,2 % [20]. Оценить распространённость данной НР на фоне других препаратов-индукторов не представляется возможным, так как сообщения о ней ограничены описанием отдельных клинических случаев или серии случаев.

Патофизиологические механизмы /

Pathophysiological mechanisms

На сегодняшний день известно более 20 ЛС, которые способны приводить к развитию ЛИ ЛАГ [10]. Данные препараты могут быть сгруппированы в 7 классов (регуляторы аппетита — анорексигенные препараты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); амфетамин и его производные, а также кокаин; симпатомиметики; интерфероны; химиотерапевтические препараты; иммуномодуляторы; противовирусные препараты против вируса гепатита С прямого действия). Каждый из препаратов индуцирует ЛИ ЛАГ посредством тех или иных патогенетических механизмов, которые в отдельных случаях могут сочетаться между собой [10, 11].

1. Механизм, опосредованный серотонинергическим и ему подобными эффектами.

Серотонин (син. 5-гидрокситрипамин) представляет собой вазоконстриктор и мощный митоген для гладкомышечных клеток сосудов лёгких [10]. Выраженность эффектов серотонина зависит от активности как его внутриклеточного транспортера, так и серотониновых рецепторов. Последние представлены рядом подтипов, однако наиболее важными в контексте спазма сосудов малого круга кровообращения и пролиферации их гладких миоцитов имеют рецепторы 5-НТ_{1В}, реализующие своё действие при участии внутриклеточного транспортера серотонина [46]. При участии данного транспортера серотонин может вызывать вазоконстрикцию (и, как результат, повышение сосудистого сопротивления и рост давления в малом круге кровообращения) через активацию RhoA- и Rho-киназ и продукцию активных форм кислорода [10]. Рецептор 5-НТ_{1В} отвечает за фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2 (англ. extracellular signal-regulated kinase 1/2; ERK1/2), что также ведёт к образованию активных форм кислорода в лёгких [47]. Продукция данных радикалов, в особенности супероксид-анион и пероксид водорода, обнаруживается в гладкомышечных клетках лёгких. Кроме того, на фоне подобных эффектов серотонина происходит повы-

шение уровня окисленных форм протеин-тирозин-фосфатаз и снижение содержания ядерного фактора-2 (*англ.* nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Nrf-2), подобного эритроидному деривату 2, который представляет собой чувствительный к окислительно-восстановительному потенциалу транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от окислительного стресса, действия токсинов и канцерогенов [10].

В дополнение к этому серотонин способен взаимодействовать с рецептором типа II белка костного морфогенеза (*англ.* bone morphogenetic protein receptor II; BMPRII), и в этом может состоять ещё один серотонинергический механизм индукции ЛАГ, в том числе ЛИ ЛАГ [48]. Термин «белок костного морфогенеза» объединяет группу сигнальных протеинов, выполняющих роль факторов роста для многих тканей организма [49]. При нарушении структуры и функции BMPRII возникает повышение продукции остеопротегерина (гликопротеина, относящегося к семейству рецепторов фактора некроза опухоли) и тенасцина С (представляет собой модулятор клеточной миграции, пролиферации и индуктор выработки провоспалительных цитокинов), что в итоге выражается в пролиферации гладких миоцитов лёгочного артериального русла [49]. У пациентов с ЛАГ повышен уровень остеопротегерина в зонах поражения лёгочных сосудов и в сыворотке крови; данный белок стимулирует деление гладкомышечных клеток и миграцию клеточных элементов. Тенасцин С активирует рецепторы гладких миоцитов стенки лёгочных сосудов к фактору роста и, таким образом, стимулирует их пролиферацию. При ЛАГ в циркулирующей крови у пациентов с наиболее тяжёлой клинической симптоматикой повышен также уровень и остеопонтин [49].

Следует отметить, что у пациентов с ЛАГ обнаруживается повышение образования серотонина в эндотелии сосудов лёгких, реализуемое при участии триптофангидроксилазы-1 [10]. Синтезируемый таким путём серотонин может по паракринному пути воздействовать на гладкие миоциты малого круга кровообращения [46, 50]. У пациентов с ЛАГ доказано [10] наличие повышенной экспрессии внутриклеточных транспортёров серотонина и избыточный пролиферативный ответ на данный медиатор изолятов гладких миоцитов сосудов лёгких. Кроме того, возможность развития ЛАГ показана у лабораторных грызунов с избыточной представленностью внутриклеточных транспортёров серотонина [51], а у пациентов с хроническими заболеваниями лёгких была обнаружена тесная взаимосвязь между полиморфизмом гена транспортёров серотонина и тяжестью ЛАГ [52].

С точки зрения серотонинергических механизмов индукции ЛАГ особого внимания заслуживают анорексигенные препараты (аминорекс фума-

рат, фенфлурамин, дексфенфлурамин, бенфлуорекс), большинство из которых являются субстратами транспортёров серотонина [10, 11]. Данные ЛС могут проникать в клеточные элементы лёгких, где в зависимости от потенциала к кумуляции, профиля токсичности и индивидуальной предрасположенности пациента способны вызывать эффекты, подобные действию серотонина или даже превосходящие таковые, в том числе стимулируя митоз и потенцируя зависимость от функциональной активности транспортёров серотонина гиперплазию гладких миоцитов малого круга кровообращения [53, 54].

Анорексигенные препараты могут действовать как непрямые агонисты рецепторов серотонина, подавляя обратный захват последнего и индуцируя его высвобождение из тромбоцитов [10]. В последующем серотонин активирует рецепторы, сопряжённые с Gi- и Gq-белками. Стимуляция Gi-белков в сочетании с активацией Gq-белков в разы усиливает ответ сосудов лёгочного круга кровообращения на вазоконстрикторные влияния за счёт интенсификации работы соответствующих внутриклеточных сигнальных путей (феномен фармакологического синергизма на уровне лёгочной циркуляции) [55]. Наконец, анорексигенные препараты способны также повышать экспрессию транспортёров серотонина, тем самым, как было описано выше, вызывая гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов лёгких и индуцируя их ремоделирование, в финале приводящее к росту давления в малом круге кровообращения и развитию ЛАГ [10].

На метаболизм серотонина оказывают влияние и препараты, относящиеся к группе СИОЗС (флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин и др.) [10]. Указанные ЛС угнетают внутриклеточные транспортёры серотонина, тем самым подавляя его реабсорбцию в синапсах и повышая концентрацию медиатора на периферии [10]. Однако имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь между приёмом СИОЗС обратного захвата серотонина и риском ЛИ ЛАГ, противоречивы и не позволяют однозначно ответить на вопрос наличия такой ассоциированности [11].

Серотонинергический механизм является одной из составных частей комплексного механизма воздействия психоактивных и наркотических веществ (кокаина, амфетамина и его производных), ведущего к индукции ЛАГ [10, 11].

2. Прямое вазоконстрикторное действие на артериальное русло малого круга кровообращения.

Такой эффект может достигаться за счёт различных механизмов. Отдельные препараты (например, дексфенфлурамин, аминорекс и подобные ему анорексигенные препараты), помимо серотонинергических механизмов вазоспазма, способны напрямую ингибировать калиевые каналы в гладкомышечных

клетках сосудов артериального русла малого круга кровообращения, на фоне чего в них повышается концентрация ионов кальция и происходит вазоспазм [10, 11].

Другие вещества (например, кокаин, амфетамин и его производные, интерфероны) вызывают вазоконстрикцию посредством повышения содержания эндотелина-1 в эндотелии сосудов лёгочной циркуляции, а также непосредственно в гладкомышечных клетках их стенок [56–58]. Фенилпропаноламин (*син. норэфедрин*), представляющий собой психоактивное вещество, а также обладающий деконгестантным и анорексигенным эффектами препарат, действует как неселективный α -адренэргический агонист и ингибитор обратного захвата норадреналина, и благодаря этому также может повышать тонус артериол лёгких [1]. Кокаин, кроме того, увеличивает экспрессию рецепторов эндотелина, снижает активность эндотелиальной NO-синтазы, уменьшая продукцию NO — универсального эндотелий-релаксирующего фактора — и тем самым ещё больше усугубляя вазоконстрикцию, повышая сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения и увеличивая давление в нём [56, 57].

Имеются данные, свидетельствующие о роли ряда ферментов, относящихся к группе тирозинкиназ, в индукции вазоспазма в малом круге кровообращения и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток в стенках сосудов [10]. Такие выводы были сделаны в силу описания случаев ЛИ ЛАГ на фоне применения препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ — дазатиниба, бозутиниба, иматиниба и нилотиниба [21, 22, 59]. Здесь следует указать, что нормальный сосудистый тонус в лёгочной циркуляции поддерживается благодаря функционированию ферментов, относящихся к семейству Src-тирозинкиназ («Src» — акроним от английского слова «sarcoma»), и их блокада будет вести к вазоспазму в лёгочном артериальном русле и развитию ЛАГ [60].

Существует ещё один механизм вазоконстрикции сосудов лёгочного круга кровообращения, он связан с угнетением образования простагландинов (прежде всего простагландина E2), оказывающих в норме вазодилатирующий эффект. Таким способом могут индуцировать ЛАГ лефлуномид и противовирусный препарат софосбувир [56–58].

3. Повреждение эндотелия сосудов.

Такое действие оказывают различные группы препаратов и веществ, причём в довольно большом количестве случаев повреждение эндотелия сосудов представляет собой лишь отдельный компонент сложного механизма индукции ЛАГ конкретным ЛС.

Так, в частности, известно [16, 61], что амфетамин и метамфетамин посредством индукции оксидативного стресса вызывают повреждения в ДНК эндотелиоцитов артериального русла лёгких, имеющие

в дальнейшем определяющее значение в невозможности клетки поддерживать свою жизнеспособность. Интересно отметить, что в условиях нормального содержания кислорода в клетках эндотелия амфетамин не способен инициировать повреждение их генетического материала — данное вещество в большей степени выступает в роли амплификатора нарушений в структуре ДНК на фоне предсуществующей гипоксии [10].

Амфетамин угнетает митохондрии, вследствие чего происходит образование активных форм кислорода [62]. Высказывается предположение о значимости роли экспрессии ферментов, принимающих участие в метаболизме амфетамина и метамфетамина, как факторов, лимитирующих индукцию ЛАГ при употреблении данных веществ [10, 11]. Здесь ключевая роль отводится карбоксилэстеразе-1. Существует мнение [63], что снижение экспрессии данного фермента ускоряет процесс развития метамфетамин-ассоциированной ЛАГ благодаря интенсификации апоптоза эндотелиоцитов в микроциркуляторном русле лёгких. Сходным образом через индукцию оксидативного стресса эндотелий лёгочных сосудов может повреждать ингибитор тирозинкиназ дазатиниб [64].

Повреждение эндотелия сосудов малого круга кровообращения, являющееся наиболее вероятной причиной индукции ЛАГ, наблюдается также при так называемом «синдроме токсического масла» (*англ. “toxic oil syndrome”*), суть которого состоит в развитии ЛАГ после контакта человека с рапсовым маслом, денатурированным при помощи анилина, и при синдроме «эозинофилии-миалгии», регистрировавшемся у пациентов, принимавших L-триптофан в качестве снотворного средства [11]. При обоих синдромах, как предполагается, токсическое влияние на эндотелиоциты оказывает общий метаболит — 3-анилино-L-аланин.

Повреждение сосудистого эндотелия не всегда ведёт именно к гибели эндотелиоцитов, в ряде случаев последствием этого процесса является повышение проницаемости сосудистой стенки. Считается, что такой механизм может играть роль в индукции ЛАГ при контакте с трихлорэтиленом [11]. С одной стороны, трихлорэтилен может являться фактором риска рассеянного склероза ввиду развития на фоне взаимодействия с ним нарушений в иммунной системе и аутоиммунных состояний с изменением соотношения Т-хелперы типа 17 / регуляторные Т-клетки [65]. С другой стороны, данное вещество вызывает оксидативный стресс с нарушением барьерной функции эндотелия и повышением проницаемости последнего [11], и если такая ситуация возникает на уровне лёгочного сосудистого русла, то создаются условия для контакта соединительнотканых и мышечных клеточных элементов лёгких с циркулирующими факторами роста, что, в свою очередь, ведёт к их неконтролируемой пролиферации и рекрутированию

в ткани лёгких клеток воспаления с ремоделированием сосудистого русла и к профибротическим изменениям, которые являются весьма характерными находками у пациентов с ЛАГ [66, 67].

4. Развитие лёгочной веноокклюзионной болезни.

Лёгочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ) представляет собой редкий вариант ЛАГ и характеризуется ремоделированием и облитерацией лёгочных венул и вен и неблагоприятным прогнозом [10, 11]. В общем виде ЛВОБ может возникать спорадически или передаваться по наследству в силу наличия биаллельной мутации в гене EIF2AK4, кодирующем киназу общего контроля с постоянной репрессией 2 (англ. general control nonderepressible-2; GCN2).

Среди ЛС ЛИ ЛАГ посредством развития ЛВОБ вызывают алкилирующие химиотерапевтические препараты (митомин, кармусти, блеомицин, циклофосфамид), обладающие неспецифической цитотоксичностью [10, 11]. Повреждение сосудов лёгких на фоне терапии митомин характеризуется дисфункцией эндотелия, периваскулярным отёком, тромбообразованием в пульмональных капиллярах, гиперплазией интимы и гипертрофией медики артерий среднего калибра [10]. При моделировании на лабораторных грызунах интраперитонеальное введение митомина сопровождалось развитием ЛВОБ, а также дозозависимым снижением содержания GCN2 в лёгких и супрессией сигнальных путей, опосредуемых белками SMAD 1/5/8 [68, 69]. Наблюдаемые изменения в лёгких, ассоциированные с приёмом митомина, вероятнее всего, обусловлены подавлением репликации ДНК вследствие ковалентного связывания препарата с ними и угнетением экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста [10].

Следует отметить, что развитие ЛВОБ вызывает также контакт с упоминавшимся выше трихлорэтиленом [10].

5. Механизмы, косвенным образом связанные с использованием препаратов/веществ (преимущественным образом применимо для наркотических субстанций).

- Микроэмболизация лёгочных капилляров и артериол посторонними примесями при в/в введении кокаина [10, 11]. Последствием этого является развитие гранулематозного воспалительного процесса в сосудах лёгких с последующим повышением здесь сосудистого сопротивления.
- Изменения в лёгких на фоне вдыхания/курения наркотического вещества [10]. Такие изменения представлены повреждением дыхательных путей, включая развитие и обострение обструктивных заболеваний лёгких, отёком тканей последних с геморрагическими изменениями и повреждением слизистой оболочки

носоглотки и верхних дыхательных путей.

- Сопутствующая ВИЧ-инфекция [10]. Как считается, ассоциированная с ВИЧ ЛАГ не является следствием прямой инвазии вируса в клеточные элементы сосудов лёгочного круга кровообращения [70]. Скорее, здесь имеет значение индуцируемое при участии белков ВИЧ Grp-120 и TAT-протеина образование активных форм кислорода с последующим повреждением эндотелия сосудов [10]. Дополнительными факторами служат индуцированная ВИЧ активация иммунной системы с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и факторов роста.

6. Поражение миокарда (преимущественным образом применимо для наркотических субстанций).

Хроническое употребление кокаина ассоциируется с развитием миокардита, гипертрофии миокарда, дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [10]. В экспериментальных работах показано ухудшение систолической функции левого желудочка и повышение конечного диастолического давления в его полости на фоне введения кокаина [71]. В клинических исследованиях интракоронарная инфузия кокаина также вызывала ухудшение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка [10]. Все эти процессы, как известно, согласно законам гемодинамики также ведут к повышению давления в лёгочной артерии [72].

Факторы риска / Risk factors

Факторы риска развития ЛИ ЛАГ окончательно не установлены. Согласно литературным данным, в ряде случаев развитие ЛАГ на фоне приёма препаратов происходило у пациентов, которые имели факторы риска ЛАГ, такие как портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция. Эти факторы риска, к примеру, встречались в случае развития ЛИ ЛАГ на фоне применения интерферона-α, софосбувира [73, 74]: авторы подчёркивают хронологическую взаимосвязь между началом терапии препаратом-индуктором и выявлением ЛАГ.

Поскольку ЛИ ЛАГ развивается только у части людей, вполне вероятно, что в патогенезе развития ЛАГ немалую роль имеет генетическая предрасположенность. Согласно мнению некоторых исследователей, генетическая предрасположенность возможна, например, в случае ЛАГ, ассоциированной с применением интерферона-α [75]. Генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм серотонина, могут вносить вклад в развитие ЛАГ у детей [9]. Предполагается, что CES1 — ген, участвующий в метаболизме метамфетамина, — может играть роль в развитии ЛАГ на фоне применения данного средства [76, 77]. Мутации в рецепторе BMPR2 могут действовать

в синергии с фенфлурамином и увеличивать риск развития тяжёлой ЛАГ [77]. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение генетических, биологических и клинических детерминант, обуславливающих индивидуальную предрасположенность к развитию ЛИ ЛАГ.

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика / Clinical picture, diagnosis and differential diagnosis

Клиническая картина. Симптомы ЛИ ЛАГ, так же как и ЛАГ вследствие других причин, включают одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость, головокружение. На более поздних стадиях появляются синкопальные состояния, симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности: отёки нижних конечностей, увеличение печени, асцит, пульсация вен шеи. Возможно появление болей в грудной клетке, кровохарканья. При аускультации сердца определяется акцент второго тона на лёгочной артерии, систолический шум трикуспидальной регургитации [1].

Диагностика. Выявление ЛИ ЛАГ основывается на оценке клинической картины, анамнеза приёма лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием ЛАГ, и исключении других причин развития ЛАГ, в первую очередь заболеваний левых отделов сердца, патологии лёгких и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. Для определения вероятности ЛАГ применяется трансторакальная ЭхоКГ, для верификации диагноза и уточнения нозологической принадлежности — чрезвенозная катетеризация сердца [1]. Для подтверждения диагноза, определения тактики лечения, оценки степени гемодинамических нарушений, а также для проведения вазореактивного теста пациентам с подозрением на наличие ЛАГ рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца [1]. Очень важным аспектом в диагностике лекарственно-индуцированного характера ЛАГ является временная связь между приёмом препарата-индуктора и развитием симптомов ЛАГ. Для определения причинно-следственной связи между приёмом ЛС и развитием ЛИ ЛАГ, так же как и в случае других ЛИ симптомов, синдромов и заболеваний, рекомендуется использовать шкалу Наранжо [78]. Очень важным в этой связи является тщательный сбор фармакологического анамнеза, для этого следует использовать специальные алгоритмы [41, 79, 80].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими причинами ЛАГ [1]:

- идиопатической ЛАГ;
- наследственной ЛАГ;
- ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани;
- ВИЧ-инфекцией;

- портальной гипертензией;
- врождёнными пороками сердца;
- шистосомозом;
- ЛАГ, ассоциированной с веноокклюзионной болезнью или гемангиоматозом лёгочных капилляров;
- ЛАГ, связанной с хронической обструктивной болезнью лёгких;
- рестриктивными заболеваниями лёгких;
- другими заболеваниями лёгких с рестриктивно-обструктивным паттерном;
- гипоксией без заболеваний лёгких;
- хронической тромбоэмболической ЛАГ;
- ЛАГ, ассоциированной с гематологическими заболеваниями;
- ЛАГ, обусловленной системными и метаболическими нарушениями;
- ЛАГ, связанной с патологией левых камер сердца;
- сердечно-сосудистой патологией, приводящей к посткапиллярной ЛАГ.

Лечение / Treatment

Стратегия лечения ЛИ ЛАГ зависит от тяжести заболевания. Однако, во всех случаях, лечение должно быть начато с выявления и отмены ЛС-индуктора. Терапия блокаторами кальциевых каналов показана пациентам с ЛАГ без клинических проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности, имеющих положительный вазореактивный тест. Выбор препарата зависит от исходной частоты сердечных сокращений или наличия сопутствующей артериальной гипертензии: при склонности к синусовой тахикардии можно назначить дилтиазем, а пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией — амлодипин или нифедипин.

У пациентов с ЛАГ, в том числе ЛИ ЛАГ, состояние которых соответствует III или IV ФК ВОЗ или если у пациента не наблюдается значимого улучшения гемодинамики (практически нормализации) на фоне терапии высокими дозами блокаторов кальциевых каналов, рекомендуется начинать ЛАГ-специфическую терапию [1]. В составе комбинированной специфической терапии в дополнение к пероральным препаратам возможно назначение илопроста в ингаляционной форме. Для лечения пациентов с ЛИ ЛАГ также возможно применение ЛАГ-специфической терапии антагонистом (блокатором) эндотелиновых рецепторов бозентаном и агонистом простациклиновых рецепторов селексипагом. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболий у больных с ЛАГ, ассоциированной с приёмом препаратов для лечения ожирения центрального действия, рекомендована антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К [1].

Профилактика / Prevention

Основными целями профилактики ЛИ ЛАГ является ограничение назначения ЛС, приём которых ассоциирован с развитием ЛАГ. Немаловажную часть занимает контроль оборота наркотических препаратов и профилактика распространения ВИЧ-инфекции. При выявлении ЛИ ЛАГ врачу необходимо зафиксировать этот факт в истории болезни и сообщить

о выявленном осложнении фармакотерапии в соответствующие службы фармаконадзора [9, 10, 11].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна

Автор, ответственный за переписку

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 имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Листратов Александр Иванович

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

ординатор 2-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Кочетков Алексей Иванович

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

SPIN-код: 9212-6010

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Близнюк Светлана Александровна

e-mail: sabliznyuk@icloud.ru

к. м. н., врач-кардиолог, кардиологическое отделение для больных с острым инфарктом миокарда № 28, ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ

Комарова Анна Григорьевна

e-mail: bellis-06@mail.ru

SPIN-код: 3092-6789

к. м. н., зам. главного врача, ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

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

Ostroumova Olga D.

Corresponding author

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 named after academician M. S. Vovsi 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

Listratov Alexander I.

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

2-year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Kochetkov Alexey I.

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

SPIN code: 9212-6010

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Bliznyuk Svetlana A.

e-mail: sabliznyuk@icloud.ru

Cand. Sci. Med., cardiologist, Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction No. 28 Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

Komarova Anna G.

e-mail: bellis-06@mail.ru

SPIN code: 3092-6789

Cand. Sci. Med., Deputy Chief Physician, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Баутин А. Е., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галевич А. С., Гончарова Н. С., Горбачевский С. В., Данилов Н. М., Еременко А. А., Мартынюк Т. В., Моисеева О. М., Саидова М. А., Сергиенко В. Б., Симакова М. А., Стукалова О. В., Чазова И. Е., Чернявский А. М., Шалаев С. В., Шмалыц А. А., Царева Н. А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. [Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS, Goncharova NS, Gorbachevsky SV, Danilov NM, Eremenko AA, Martynyuk TV, Moiseeva OM, Saidova MA, Sergienko VB, Simakova MA, Stukalova OV, Chazova IE, Chernyavsky AM, Shalaev SV, Shmalts AA, Tsareva NA. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ).]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4683
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–94. doi: 10.1183/09031936.00145608
3. Thenappan T, Ryan JJ, Archer SL. Evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):333]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):707–9. doi: 10.1164/rccm.201207-1266ED
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
5. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era [published online ahead of print, 2021 Oct 21]. *Eur Respir J*. 2021;2101552. doi: 10.1183/13993003.01552-2021
6. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492
7. Anand V, Roy SS, Archer SL, et al. Trends and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension-Related Hospitalizations in the United States: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database From 2001 Through 2012. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):1021–9. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3591
8. Helgeson SA, Menon D, Helmi H, et al. Psychosocial and Financial Burden of Therapy in USA Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Diseases*. 2020;8(2):22. doi: 10.3390/diseases8020022
9. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(9):801–9. doi: 10.1080/15563650.2018.1447119
10. Correale M, Tricarico L, Grazioli D, et al. Drug-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: Mechanisms and Clinical Management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):725–38. doi: 10.1007/s10557-019-06920-x
11. Ramirez RL 3rd, Pienkos SM, de Jesus Perez V, Zamanian RT. Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Drugs and Toxins. *Clin Chest Med*. 2021;42(1):19–38. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.008
12. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2462–9. doi: 10.1210/jc.2003-030151
13. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(9):609–16. doi: 10.1056/NEJM199608293350901
14. Dempsey Y, MacRitchie NA, White K, et al. Dextfenfluramine and the oestrogen-metabolizing enzyme CYP1B1 in the development of pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):24–34. doi: 10.1093/cvr/cvt064
15. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1164–72. doi: 10.1183/09031936.00188611
16. Chen PI, Cao A, Miyagawa K, et al. Amphetamines promote mitochondrial dysfunction and DNA damage in pulmonary hypertension. *JCI Insight*. 2017;2(2):e90427. doi: 10.1172/jci.insight.90427
17. Terra Filho M, Yen CC, Santos Ude P, Muñoz DR. Pulmonary alterations in cocaine users. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(1):26–31. doi: 10.1590/s1516-31802004000100007
18. Savale L, Sattler C, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015;46(6):1854]. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1627–34. doi: 10.1183/09031936.00057914
19. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, Pierini S, Paggi A. Sildenafil therapy for interferon- β -1a-induced pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiology*. 2011;120(4):187–9. doi: 10.1159/000335064
20. Shah NP, Wallis N, Farber HW, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1060–4. doi: 10.1002/ajh.24174
21. Minami M, Arita T, Iwasaki H, et al. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol*. 2017;177(4):578–87. doi: 10.1111/bjh.14608
22. Hickey PM, Thompson AA, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1514–6. doi: 10.1183/13993003.01004-2016
23. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J*. 2016;47(2):676–9. doi: 10.1183/13993003.01110-2015
24. Low AT, Howard L, Harrison C, Tulloh RM. Pulmonary arterial hypertension exacerbated by ruxolitinib. *Haematologica*. 2015;100(6):e244–5. doi: 10.3324/haematol.2014.120816
25. Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B. Pulmonary veno-occlusive disease after neoadjuvant mitomycin chemotherapy and surgery for lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2002;36(2):213–5. doi: 10.1016/s0169-5002(01)00479-2
26. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015;185(2):356–71. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021
27. Lafaras C, Mandala E, Verrou E, et al. Non-thromboembolic pulmonary hypertension in multiple myeloma, after thalidomide treatment: a pilot study. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1765–9. doi: 10.1093/annonc/mdn287
28. Liotta M, Rose PG, Escobar PF. Pulmonary hypertension in two patients treated with bevacizumab for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;115(2):308–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.003
29. Hainsworth JD, Fang L, Huang JE, et al. BRIDGE: an open-label phase II trial evaluating the safety of bevacizumab + carboplatin/paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced, previously untreated, squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):109–14. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f94ad4
30. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):746]. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34–D41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
31. Mathew R, Huang J, Katta US, Krishnan U, Sandoval C, Gewitz MH. Immunosuppressant-induced endothelial damage and pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1):55–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ec0ede
32. Alvarez PA, Saad AK, Fligel S, Mazzocchi O, Blanco MV. Leflunomide-induced pulmonary hypertension in a young woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12(2):180–3. doi: 10.1007/s12012-012-9153-3
33. Lazarevic VL, Liljeholm M, Forsberg K, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) induced pulmonary hypertension in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1209–11. doi: 10.1080/10428190802007718
34. Montrone D, Correale M, Franzese MG, Ieva R, Di Biase M, Capalbo SF. Pulmonary arterial hypertension in a chronic lymphocytic leukemia patient in treatment with rituximab. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(Suppl 1):S65. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283621adf
35. Ho RC, Ho EC, Tan CH, Mak A. Pulmonary hypertension in first episode infective endocarditis among intravenous buprenorphine users: case report. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(3):199–202. doi: 10.1080/00952990902939719
36. Garrett PM. Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(4):575–7. doi: 10.1177/0310057X0403200417
37. Freitas CF, Faro R, Dragosavac D, Clozel M, De Nucci G, Antunes E. Role of endothelin-1 and thromboxane A2 in the pulmonary hypertension induced by heparin-protamine interaction in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43(1):106–12. doi: 10.1097/00005344-200401000-00016
38. Evrard E, Dupuis M, Muller T, Jacquerey P. Hypertension artérielle pulmonaire isolée et pergolide [Isolated pulmonary hypertension and pergolide]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(3):278–9. doi: 10.1016/j.neurol.2007.09.005

39. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J*. 2006;152(3):521–6. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.020
40. Misumi K, Ogo T, Ueda J, et al. Development of Pulmonary Arterial Hypertension in a Patient Treated with Qing-Dai (Chinese Herbal Medicine). *Intern Med*. 2019;58(3):395–9. doi: 10.2169/internalmedicine.1523-18
41. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 pp.
42. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73–84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073
43. Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow-up. *AIDS*. 2012;26(11):1387–92. doi: 10.1097/QAD.0b013e328354f5a1
44. Rasoulinejad M, Moradmand Badie S, Salehi MR, et al. Echocardiographic assessment of systolic pulmonary arterial pressure in HIV-positive patients. *Acta Med Iran*. 2014;52(11):827–30.
45. Orcholski ME, Yuan K, Rajasingh C, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a primer for clinicians and scientists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(6):L967–L983. doi: 10.1152/ajplung.00553.2017
46. MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018759125. doi: 10.1177/2045894018759125
47. Hood KY, Mair KM, Harvey AP, et al. Serotonin Signaling Through the 5-HT_{1B} Receptor and NADPH Oxidase 1 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(7):1361–70. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308929
48. Maclean MR, Dempsey Y. The serotonin hypothesis of pulmonary hypertension revisited. *Adv Exp Med Biol*. 2010;661:309–22. doi: 10.1007/978-1-60761-500-2_20
49. Брегель Л. В., Белозеров Ю. М., Новиков П. В., Школьников М. А. Генетика легочной гипертензии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):22–7. [Bregel LV, Belozero YuM, Novikov PV, Shkolnikova MA. The genetics of pulmonary hypertension. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(1):22–7. (In Russ).].
50. Pley H, Greiff G, Mjorndal T, et al. Effect of serotonin reuptake inhibitors on pulmonary hemodynamics in humans. *J Clin Med Res*. 2011;3(5):230–8. doi: 10.4021/jocmr654w
51. Guignabert C, Izikki M, Tu LI, et al. Transgenic mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2006;98(10):1323–30. doi: 10.1161/01.RES.0000222546.45372.a0
52. Adnot S, Houssaini A, Abid S, et al. Serotonin transporter and serotonin receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:365–80. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_15
53. Dempsey Y, MacLean M. Role of the serotonin transporter in pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(6):749–57. doi: 10.1586/17512433.1.6.749
54. Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin (5-HT) hypothesis: lessons for the future in pathogenesis. *Respir Res*. 2002;3(1):9. doi: 10.1186/rr181
55. MacLean MR. Pulmonary hypertension, anorexigens and 5-HT: pharmacological synergy in action? *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20(12):490–5. doi: 10.1016/s0165-6147(99)01389-9
56. Hendricks-Munoz KD, Gerrets RP, Higgins RD, et al. Cocaine-stimulated endothelin-1 release is decreased by angiotensin-converting enzyme inhibitors in cultured endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 1996;31(1):117–23. doi: 10.1016/s0008-6363(95)00168-9
57. Pradhan L, Mondal D, Chandra S, et al. Molecular analysis of cocaine-induced endothelial dysfunction: role of endothelin-1 and nitric oxide. *Cardiovasc Toxicol*. 2008;8(4):161–71. doi: 10.1007/s12012-008-9025-z
58. George PM, Cunningham ME, Galloway-Phillips N, et al. Endothelin-1 as a mediator and potential biomarker for interferon induced pulmonary toxicity. *Pulm Circ*. 2012;2(4):501–4. doi: 10.4103/2045-8932.105039
59. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4210–8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718
60. Groeneveldt JA, Gans SJ, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive to PDE-5 inhibition. *Eur Respir J*. 2013;42(3):869–70. doi: 10.1183/09031936.00035913
61. Ranchoux B, Meloche J, Paulin R, et al. DNA Damage and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):990. doi: 10.3390/ijms17060990
62. Brown JM, Yamamoto BK. Effects of amphetamines on mitochondrial function: role of free radicals and oxidative stress. *Pharmacol Ther*. 2003;99(1):45–53. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00052-4
63. Orcholski ME, Khurshudyan A, Shamskhov EA, et al. Reduced carboxylesterase 1 is associated with endothelial injury in methamphetamine-induced pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L252–L266. doi: 10.1152/ajplung.00453.2016
64. Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3207–18. doi: 10.1172/JCI86249
65. Li S, Yu Y, Yang P, et al. Trichloroethylene Alters Th1/Th2/Th17/Treg Paradigm in Mice: A Novel Mechanism for Chemically Induced Autoimmunity. *Int J Toxicol*. 2018;37(2):155–63. doi: 10.1177/1091581818757036
66. Burton VJ, Ciudan LI, Holmes AM, et al. Bone morphogenetic protein receptor II regulates pulmonary artery endothelial cell barrier function. *Blood*. 2011;117(1):333–41. doi: 10.1182/blood-2010-05-285973
67. Huertas A, Perros F, Tu L, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a complex interplay. *Circulation*. 2014;129(12):1332–40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004555
68. Joselson R, Warnock M. Pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy. *Hum Pathol*. 1983;14(1):88–91. doi: 10.1016/s0046-8177(83)80052-5
69. Wu KY, Wang HZ, Hong SJ. Mechanism of mitomycin-induced apoptosis in cultured corneal endothelial cells. *Mol Vis*. 2008;14:1705–12.
70. Kanmogne GD, Kennedy RC, Grammas P. Analysis of human lung endothelial cells for susceptibility to HIV type 1 infection, coreceptor expression, and cytotoxicity of gp120 protein. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17(1):45–53. doi: 10.1089/088922201750056771
71. Mehta PM, Grainger TA, Lust RM, et al. Effect of cocaine on left ventricular function. Relation to increased wall stress and persistence after treatment. *Circulation*. 1995;91(12):3002–9. doi: 10.1161/01.cir.91.12.3002
72. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ).]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
73. Savale L, Chamaus MC, O'Connell C, et al. Interferon-induced pulmonary hypertension: an update. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):415–20. doi: 10.1097/MCP.0000000000000307
74. Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest*. 2016;149(3):e69–e73. doi: 10.1016/j.chest.2015.09.018
75. Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1785–90. doi: 10.1007/s10620-010-1220-7
76. Funakoshi-Hirose I, Aki T, Unuma K, et al. Distinct effects of methamphetamine on autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome systems in HL-1 cultured mouse atrial cardiomyocytes. *Toxicology*. 2013;312:74–82. doi: 10.1016/j.tox.2013.07.016
77. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J*. 2002;20(3):518–23. doi: 10.1183/09031936.02.01762002
78. Naranjo C, Busto U, Sellers E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
79. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;(6):113–26. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;(6):113–26. (In Russ).]. doi: 10.18565/pharmateka.2020.6.113-126
80. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: монография / В. А. Дё, К. А. Загородникова, Д. В. Иващенко и др.; под науч. ред. Сычева Д. А., Остроумовой О. Д., Переверзева А. П. – М.: Прометей, 2022. – 540 с. [Lekarstvenno-inducirovannye zabolevaniya. Tom I: monografiya / VA Dyo, KA Zagorodnikova, DV Ivashchenko, et al.; Ed. by Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP. Moscow: Prometej, 2022. (In Russ).].

Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19

Сергеева В. А., Липатова Т. Е.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация. *Введение.* Пандемия COVID-19 внесла коррективы в привычный образ жизни молодых людей. Дистанционное обучение в вузе, продолжительное нахождение дома, ограничение социальных контактов приводят к снижению физической активности, изменению пищевого поведения, психологическим проблемам. Всё это лишь небольшая часть негативного влияния сложившейся эпидемиологической ситуации на здоровье молодёжи. *Цель и методы.* С целью оценки влияния пандемии COVID-19 на образ жизни молодых людей, проведён сравнительный анализ различных аспектов образа жизни 208 студентов-медиков до пандемии в 2019 году и 100 студентов-медиков в период пандемии COVID-19 в 2021 году. Для сбора информации использовалась специально разработанная анкета, включающая вопросы о питании, физической активности, вредных привычках, психологическом статусе молодых людей, а также выполнялось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии) и артериального давления. *Результаты.* Среди студентов-медиков в период пандемии COVID-19 выявлено нарушение характера и режима питания, снижение физической активности и рост психологических проблем в виде стресса и депрессии, что может способствовать увеличению массы тела молодых людей и повышению распространённости вредных привычек (употребления алкоголя, курения). *Заключение.* Сложная эпидемиологическая ситуация с новой коронавирусной инфекцией оказывает негативные воздействия на образ жизни молодёжи. В настоящее время, несмотря на активную борьбу с COVID-19, не следует забывать о своевременном мониторинге и модификации образа жизни молодёжи, что, в свою очередь, является залогом успешной профилактики самых распространённых неинфекционных заболеваний, смертность от которых продолжает занимать лидирующие позиции во всём мире.

Ключевые слова: образ жизни; COVID-19; студенты-медики; ожирение; физическая активность; нерациональное питание; вредные привычки

Для цитирования:

Сергеева В. А., Липатова Т. Е. Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):64–71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-64-71>

Поступила: 09 января 2022 г. **Принята:** 27 января 2022 г. **Опубликована:** 01 февраля 2022 г.

Lifestyle Changes in Medical Students during the COVID-19 Pandemic

Sergeeva VA, Lipatova TE

FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Abstract. *Introduction.* The COVID-19 pandemic has made adjustments in lifestyle of young people. Distance learning at university, staying at home for a long time, limiting social contacts lead to decrease in physical activity, changes in eating behavior and psychological problems. All this is only a small part of the negative impact of the current epidemiological situation on the health of young people. *Aim and Methods.* To estimate the impact of the COVID-19 pandemic on the lifestyles of young people, a comparative analysis was made of various aspects of the lifestyles of 208 medical students before the pandemic in 2019 and 100 medical students during the COVID-19 pandemic in 2021. To collect information, a specially developed questionnaire was used, which included questions about diet, physical activity, bad habits, psychological status, and also measured anthropometric indicators (height, body weight, waist circumference) and blood pressure. *Results.* Both negative changes in character and regime of taking meal, decrease in physical activity and increase in psychological problems such as stress and depression were revealed among medical students during the COVID-19 pandemic, which can facilitate increasing the body weight of young people, as well as increasing the prevalence of bad habits (alcohol consumption, smoking). *Conclusions.* The existing epidemiological situation with the new coronavirus infection that has developed throughout the world made a negative impact on the lifestyle of young people. Currently, despite the active fight against COVID-19, it is advisable not to forget about timely monitoring and modification the lifestyle of the young people, which in turn is the key to successful prevention of the most common non-infectious diseases with leading position of mortality throughout the world.

Keywords: lifestyle; COVID-19; medical students; obesity; physical activity; unhealthy diet; bad habits

For citations:

Sergeeva VA, Lipatova TE. Lifestyle Changes in Medical Students during the COVID-19 Pandemic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2022;(1):64–71. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-64-71>

Received: January 9, 2022. **Accepted:** January 27, 2022. **Published:** February 01, 2022

Введение / Introduction

Парадигма здорового образа жизни — одно из обсуждаемых в последние десятилетия направлений в медицине. Неуклонный рост числа лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом (СД), регистрирующийся практически по всему миру, привёл к признанию этих патологий неинфекционной эпидемией XXI века. Особенно остро стоит вопрос о росте распространённости ожирения и СД среди лиц молодого возраста. В свете закрепления за ожирением статуса хронического многофакторного заболевания и оценки его отдалённых последствий возникает множество опасений за здоровье сегодняшней молодёжи.

Патогенетическая взаимосвязь ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний хорошо изучена [1]. Широко обсуждается роль избытка массы тела, СД в развитии и прогрессировании бронхообструктивных заболеваний [2], расширяется круг ассоциированной с ожирением онкологической патологии [3]. Неопровержима информация о влиянии ожирения на фертильность у мужчин и женщин [4], а также взаимосвязь ожирения и ряда заболеваний нефрологического, урологического и ревматологического профилей [5, 6]. У пациентов с ожирением и СД отмечаются тревожность, депрессии и снижение качества жизни в силу ряда психологических проблем [7]. Ряд крупных международных исследований подтверждают снижение продолжительности жизни лиц обоих полов с ожирением [8, 9].

В связи с наступлением пандемии COVID-19 исследователи взглянули на проблему избытка массы тела с новой точки зрения. Негативное влияние ожирения на развитие инфекционных заболеваний было отмечено и ранее [10], настоящий интерес представляет взаимосвязь ожирения и новой коронавирусной инфекции. По представленным результатам нескольких крупных метаанализов, ожирение способствует более тяжёлому течению новой коронавирусной инфекции, чаще приводит к госпитализации и ассоциировано с высоким риском летального исхода таких пациентов, причём речь идёт не только о пациентах с морбидным ожирением, индекс массы тела которых ≥ 40 [11–13].

Пандемия COVID-19 и внедрение строгих противоэпидемических ограничений внесли существенные коррективы в образ жизни миллионов людей. Дистанционное образование, преследуя основную цель в виде ограничения социальных контактов и снижения распространения вируса SARS-CoV-2, изменило стиль жизни привыкшей к разностороннему общению молодёжи. Острой и актуальной представляется проблема набора лишнего веса. Ряд международных исследователей подчёркивает, что период нахождения дома для детей и молодых людей может способствовать нарушению режима питания, зло-

употреблению вредными продуктами, нарушению сна, снижению физической активности [14]. Есть предположение, что низкий уровень физической активности влияет как на жировые отложения, так и на нарушение регуляции аппетита [15]. Кроме этого, на примере детей и подростков показано снижение умственных способностей при снижении физической активности и увеличении продолжительности пользования гаджетами [16]. *Laura Di Renzo с соавт.* выделяют, по крайней мере, ещё несколько дополнительных причин набора веса и нарушения принципов рационального питания во время локдауна. Такими они считают скуку — дискретную эмоцию, которая ассоциируется с чувством неудовлетворённости, беспокойства и безразличия, когда человек интерпретирует действия и ситуации в настоящее время как бесцельные [17, 18]. В свою очередь, это состояние, по мнению некоторых авторов, способствует повышению энергии и заставляет дополнительно принимать пищу, которая не всегда является здоровой. Также, по мнению *Laura Di Renzo с соавт.*, просмотр телевизора, информационных программ с тревожными новостями о пандемии может способствовать развитию стрессовых состояний, которые в свою очередь часто побуждают людей к «заеданию» стресса и употреблению в пищу продуктов, содержащих сахар [17]. Эти продукты, в основном богатые простыми углеводами, могут снизить стресс, поскольку они стимулируют выработку серотонина, что положительно влияет на настроение [18]. Однако потребление продуктов с высоким гликемическим индексом способствует повышению риска развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствует поддержанию провоспалительного состояния в организме, которое, как было продемонстрировано, увеличивает риск более серьёзных осложнений COVID-19 [19, 20].

Интересными представляются изменения во вредных привычках молодёжи в период пандемии. С одной стороны, есть данные, что из-за боязни тяжёлого течения COVID-19 некоторые активные курильщики отказываются от курения [17], с другой стороны, нельзя исключать стрессовый фактор и тревожность, возникающие как следствие разобщённости между людьми, обострения чувства одиночества, что в свою очередь может способствовать усугублению этой вредной привычки наряду с потреблением алкоголя.

Таким образом, условия пандемии приводят к значительным переменам в жизни молодых людей в связи с изменением их привычного образа жизни. Негативные перемены, связанные с набором веса, употреблением вредных продуктов, снижением физической активности, психологическими проблемами, могут иметь долгосрочные последствия, в связи с чем необходимы их своевременное изучение и коррекция.

Цель исследования / Aim of study

Изучение влияния пандемии COVID-19 на различные аспекты образа жизни молодых людей на примере студентов медицинского университета.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведён сравнительный анализ образа жизни студентов-медиков старших курсов до пандемии COVID-19 в 2019 году и в период пандемии COVID-19 в 2021 году. Исследование включало анкетирование и измерение роста, массы тела, окружности талии, подсчёт индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления (АД). В 2019 году было обследовано 208 студентов 5-го и 6-го курсов медицинского университета. В 2021 году в исследовании приняли участие 100 студентов медицинского университета 5-го и 6-го курсов. Для изучения различных аспектов образа жизни молодых людей была разработана комплексная анкета, содержащая вопросы о характере питания, уровне физической активности, вредных привычках (злоупотребление алкоголем, курение). В комплексную анкету вошли также вопросы клинического интервью, взятые из Российских национальных рекомендаций «Кардиоваскулярная профилактика» 2017 года, с помощью которых было проведено изучение некоторых психологических аспектов жизни молодых людей (тревожность, стресс, депрессия) [21]. В 2021 году в анкету для участников были дополнительно включены вопросы о влиянии COVID-19 на здоровье участников, членов их семьи, а также собственная оценка по 10-балльной шкале значимости ведения здорового образа жизни в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Анкетирование участников в 2021 году в период пандемии COVID-19 проводилось в дистанционном формате с помощью программы SURVIO[®], необходимые измерения роста, массы тела, окружности талии, подсчёт ИМТ, измерение АД участники исследования выполняли самостоятельно. Контроль над их выполнением осуществлялся по видеосвязи. Участие в исследовании было добровольным и анонимным.

Для статистического анализа использовался пакет StatPlus 2009 Professional. При оценке характера распределения количественных признаков использовали критерии Смирнова — Колмогорова и Шапиро — Уилка. Все количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде M (среднее арифметическое) $\pm$ SD (стандартное отклонение), данные, распределённые ненормально, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха — значения 25-го и 75-го процентилей. Результаты представлены в виде Me (25p; 75p). При сравнении независимых выборок использовали критерий Стьюдента и тест Манна — Уитни. При сравнении относительных ве-

личин при однородности дисперсий сравниваемых групп использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимым было принято p -значение $<0,05$.

Результаты / Results

В 2019 году до пандемии COVID-19 было обследовано 208 студентов старших курсов медицинского университета (73 % — девушки, 27 % — юноши). Средний возраст участников составил $22,48 \pm 0,11$ года. Большинство молодых людей (76 %) имели нормальную массу тела (ИМТ от 18,5 до 25), у 18 % отмечен избыток массы тела (ИМТ от 25 до 30), у 6 % — ожирение (ИМТ от 30 и выше). Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см) было выявлено у 25 % молодых людей. Группу сравнения составили 100 студентов старших курсов медицинского университета, которые приняли участие в исследовании в 2021 году дистанционно. Данная выборка была сопоставима по возрасту с исходной группой (средний возраст $22,45 \pm 1,08$ года) ($t=0,42$, $p=0,677$) и половому составу (80 % составили девушки, 20 % юноши) ($t=1,37$, $p>0,05$). У большинства респондентов (66 %) отмечена нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 25), у 9 % выявлен недостаток массы тела (ИМТ $<18,5$). Избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 30) была отмечена у 14 % молодых людей, ожирение разных степеней (ИМТ от 30 и выше) — у 11 %. Абдоминальное ожирение было выявлено у 27 % молодых людей. При сопоставлении с группой молодых людей, принявших участие в исследовании в 2019 году, на первый взгляд распределение остаётся прежним (табл. 1). Однако студентам-медикам, проанкетированным в 2021 году, был также задан вопрос, изменилась ли их масса тела в период пандемии. Большинство респондентов (52 %) дали положительный ответ, из них у 30 % молодых людей была отмечена прибавка массы тела (6 % — более 5 кг, 24 % — менее 5 кг), а у 22 % — наоборот, отмечена потеря массы тела (8 % — более 5 кг, 14 % — до 5 кг). У 40 % респондентов масса тела осталась на прежнем уровне, 8 % не смогли ответить, так как не контролируют свой вес (рис. 1). Среди молодых людей с избытком массы тела и ожирением, принявших участие в исследовании в 2021 году, 32 % отметили, что прибавили лишние килограммы во время пандемии, у 28 % масса тела осталась без изменений, так как избыток массы тела отмечался и до пандемии. А 40 % участников отметили, что им удалось сбросить вес, но достигнуть нормального значения массы тела всё равно не удалось.

Проведён анализ причин динамики массы тела респондентов. Для этого проанализированы двигательная активность и пищевые привычки молодых людей в период пандемии COVID-19. Двигательная активность только у 26 % молодёжи не изменилась. Незначительное увеличение (менее 50 % от прежней

Таблица 1

Характеристика групп участников исследования до пандемии в 2019 году и в период пандемии COVID-19 в 2021 году

Table 1

Characteristics of the groups of study participants before the 2019 pandemic and during the COVID-19 pandemic in 2021

Параметр	До пандемии COVID-19, n=208	В период пандемии COVID-19, n=100	Показатели статистики
Возраст участников, лет	22,48±0,11	22,45±1,08	t=0,42, p=0,677
Половой состав	27 % мужчины, 73 % женщины	20 % мужчины, 80 % женщины	t=1,37, p>0,05
Абдоминальное ожирение среди участников, %	25 %	27 %	t=0,37, p>0,05
Количество участников с избыточной массой тела, % от общего числа	18 %	14 %	t=0,87, p>0,05
Количество участников с ожирением, % от общего числа	6 %	11 %	t=1,49, p>0,05

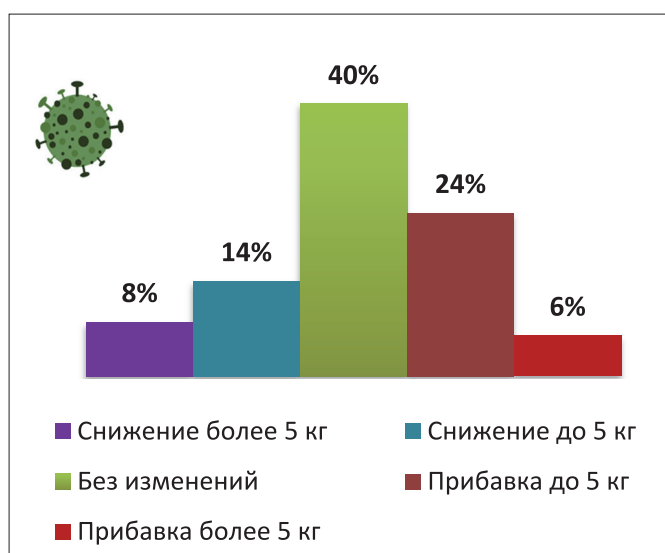


Рис. 1. Изменение массы тела в период пандемии COVID-19

Fig. 1. Dynamics of body weight during the COVID-19 pandemic

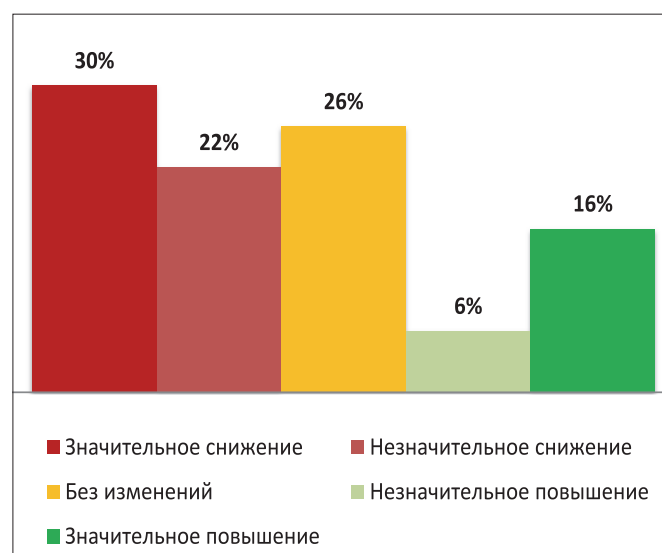


Рис. 2. Изменение физической активности студентов-медиков в период пандемии COVID-19

Fig. 2. Dynamics of physical activity during the COVID-19 pandemic

интенсивности) отметили 6 % респондентов, значительное увеличение (более 50 % от прежней интенсивности) 16 % опрошенных. Большинство молодых людей (52 %) признали, что их физическая активность снизилась: у 22 % — незначительно, а у 30 % более чем на 50 % от исходного допандемического уровня (рис. 2). Среди причин изменений физической активности респонденты могли указать сразу несколько вариантов. Наиболее часто встречающиеся ответы: 45 % указали, что стали реже выходить из дома, 42 % связали снижение активности с дистанционным форматом занятий в университете, 21 % респондентов перестали посещать фитнес-клубы либо бассейны. Обращают внимание и некоторые позитивные направления в повышении физической активности: 21 % — устроились на работу (волонтер-

ство, помощь в ковидных госпиталях и прочее), 17 % стали заниматься дома физическими упражнениями самостоятельно. Следует отметить, что и до пандемии COVID-19, в 2019 году у 55 % респондентов была отмечена недостаточная физическая активность.

В рационе и режиме питания молодежи также произошли некоторые как положительные, так и отрицательные сдвиги. Среди положительных перемен в пищевом поведении можно отметить, что 45 % стали готовить пищу самостоятельно, 27 % стали больше употреблять овощей и фруктов, стараясь обогатить рацион витаминами и клетчаткой в период пандемии, 17 % стали употреблять пищу реже, так как, с их слов, расходовали меньше энергии из-за длительного пребывания дома. Однако 21 % молодых людей стали чаще пользоваться службой доставки готовой

пищи, 12 % чаще стали отдавать предпочтение фаст-фуду, 5 % снизили потребление овощей и фруктов, а 27 % стали потреблять больше нездоровой пищи в виде сладостей и снежков в связи с длительным нахождением дома. В 2019 году основным недостатком рациона студентов-медиков было недостаточное потребление овощей и фруктов (только 49 % включали эти продукты в свой ежедневный рацион), 37 % употребляли хотя бы раз в неделю фастфуд.

Пандемия COVID-19 отразилась негативно и на вредных привычках молодых людей. Число некурящих участников в период пандемии COVID-19 составило 77 %, из них 69 % не курили и до этого, 8 % отказались от вредной привычки в период пандемии, что является позитивным фактом. Небольшое число молодых людей (7 %) в связи с угрозой заболевания желают отказаться от вредной привычки, хотя и остаются курильщиками на период анкетирования. Суммарно активных курильщиков в период пандемии COVID-19 оказалось существенно больше (23 %), до пандемии эта доля составляла всего 8 % ($t=3,21, p<0,05$) (табл. 2). Среди курящих студентов (23 человека), принявших участие в исследовании в 2021 году в период пандемии, 52 % испытывают стресс, 30 % отметили тревожность и 35 % склонность к депрессии.

До пандемии COVID-19 в 2019 году нерегулярное употребление алкоголя было отмечено у 51 % респондентов, совсем не употребляли алкоголь 47 %, 2 % — признавались в ежедневном потреблении алкоголя. В 2021 году 37 % респондентов сообщили, что вообще не употребляют алкоголь, 63 % отнесли себя к категории нерегулярно употребляющих алкоголь. Однако среди последних 47 % отметили, что количество потребляемого алкоголя не изменилось в пандемию, а 16 % отметили изменение в потребле-

нии спиртных напитков (6 % увеличили потребление, 10 % — снизили потребление алкоголя). При сравнении количества молодых людей, нерегулярно потребляющих алкоголь в 2019 году и в 2021 году, отмечено статистически значимое увеличение числа нерегулярно употребляющих алкоголь лиц в период пандемии ($t=2,03, p<0,05$) (табл. 2). Среди употребляющих алкоголь в прежнем количестве и увеличивших его потребление в период пандемии в 2021 году молодых людей (53 человека) выявлены признаки стресса у 57 %, тревожности — у 30 % и депрессивного настроения у 36 %.

Оценить показатели АД у студентов старших курсов медицинского университета дистанционно не вызвало проблем, так как будущие врачи умеют его корректно измерять, большинство участников исследования предоставили результаты измерений. Получены следующие данные. В 2021 году в период пандемии COVID-19 18 % молодых людей отмечали у себя повышение АД, у 6 % уже до этого была выявлена артериальная гипертензия. Большинство молодых людей (59 %) не отмечали подъёмов АД, 17 % не проводили измерения АД и не могут ничего сообщить о его динамике. Среди студентов-медиков, отмечающих у себя подъёмы АД в 2021 году, 42 % были активными курильщиками, а у 33 % имелись избыток массы тела либо ожирение. Уровень стресса в этой группе молодых людей оказался самым высоким и составил 83 %. Что оказалось достоверно выше, чем в группе курящих студентов (53 %) ($t=2,36, p<0,05$) и студентов, употребляющих алкоголь (57 %) ($t=2,59, p<0,05$), а также по сравнению с общей группой (57 %) ($t=2,86, p<0,05$). При сравнении частоты встречаемости повышенного давления у молодёжи до пандемии COVID-19 (29 %) и в разгар пандемии (24 %) статистически значимых различий по этому

Таблица 2

Вредные привычки и психологический статус участников исследования до пандемии в 2019 году и в период пандемии COVID-19 в 2021 году

Table 2

Bad habits and psychological status of study participants before the pandemic in 2019 and during the COVID-19 pandemic in 2021

Параметр	До пандемии COVID-19, $n=208$	В период пандемии COVID-19, $n=100$	Показатели статистики
Количество активных курильщиков, %	8 %	23 %	$t=3,21, p<0,05$
Количество участников, нерегулярно употребляющих алкоголь, %	51 %	63 %	$t=2,03, p<0,05$
Количество участников, отмечающих повышение АД, %	29 %	23 %	$t=1,62, p<0,05$
Количество участников, отмечающих стресс, % от общего числа	43 %	57 %	$t=2,36, p<0,05$
Количество участников, отмечающих тревожность, % от общего числа	23 %	33 %	$t=1,79, p<0,05$
Количество участников, отмечающих депрессию, % от общего числа	20 %	35 %	$t=2,68, p<0,05$

показателю не получено ($t=0,91$, $p<0,05$) (табл. 2). Однако следует учесть, что при сборе информации в первом случае измерение АД проводилось всем участникам исследования, во втором случае — 17 % респондентов не измеряли своё АД.

Психологический статус на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции — важный аспект жизни, влияющий на пищевое поведение, вредные привычки и даже повышение АД. Уровень стресса в общей группе оказался повышен у 57 % молодых людей, получено статистически значимое различие по сравнению с результатом его исследования в 2019 году (43 %) ($t=2,36$, $p<0,05$) (табл. 2). У 33 % респондентов повышена тревожность, однако статистически значимых различий с допандемическим уровнем тревожности (23 %) не выявлено ($t=1,79$, $p<0,05$) (табл. 2). Возрос уровень депрессии среди будущих врачей, составив 35 %, по сравнению с допандемическим результатом (20 %) ($t=2,68$, $p<0,05$) (табл. 2). Одним из существенных факторов, внесших вклад в психологический статус молодых людей, стала непосредственная вовлечённость в борьбу с новой коронавирусной инфекцией и случаи заболеваний в семье. При анкетировании был задан вопрос: как COVID-19 коснулся вашей семьи? Можно было выбрать несколько вариантов ответа. Большинство респондентов отметили влияние нового вируса на собственное здоровье либо здоровье близких людей. У 34 % молодых людей перенесли инфекцию либо были больны в момент проведения анкетирования родственники, 7 % потеряли близких вследствие заражения COVID-19. В лёгкой форме перенесли инфекцию 24 % респондентов, в среднетяжёлой форме — 5 %, 3 % отметили, что были инфицированы COVID-19 и даже больны в момент анкетирования. В качестве младшего и среднего медицинского персонала принимают участие в борьбе с пандемией COVID-19 21 % респондентов. Не коснулась пандемия 41 % респондентов.

На завершающем этапе анкетирования участников исследования попросили оценить по 10-балльной шкале, от 1 до 10 значимость ведения здорового образа жизни в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Минимальное значение соответствовало 1, максимальное — 10. Средний результат составил 8 (7, 10) баллов, что в целом свидетельствует об осознании будущими докторами важности немедикаментозных мероприятий для сохранения своего здоровья.

Обсуждение / Discussion

Беспокойство о здоровье молодого поколения имеет под собой серьёзный социально-экономический базис. Сегодняшние двадцатилетние молодые люди в случае недостаточно внимательного отношения к своему здоровью и ведения нездорового

образа жизни в ближайшем будущем могут создать сложную ситуацию в отечественном здравоохранении, пополнив ряды пациентов с сердечно-сосудистой и онкологической патологией, ожирением, сахарным диабетом и другими тяжёлыми заболеваниями, приводящими к ранней инвалидности и смертности. Как показало исследование в 2019 году до наступления пандемии COVID-19, у молодых людей имелись проблемы с рациональным питанием, физической активностью, вредными привычками, психологическим статусом. Четверть участников имели избыточную массу тела. Учитывая, что исследование проведено исключительно с участием студентов-старшекурсников медицинского университета — будущих врачей, достаточно хорошо осведомлённых о роли различных аспектов образа жизни в поддержании здоровья, можно предположить, что результаты оценки образа жизни студентов других вузов могли быть более плачевными.

Наступление во всём мире сложной эпидемиологической ситуации с COVID-19 внесло свои коррективы в образ жизни населения всей планеты, коснулось и молодёжи. По результатам анкетирования, около трети участников исследования в 2021 году отметили прибавку массы тела в период пандемии. Это может быть связано с нарушением рациона, который у студентов не всегда соответствует представлению о здоровой пище. Как показало исследование, даже до пандемии COVID-19 молодые люди часто употребляют фастфуд и в недостаточном количестве потребляют овощи и фрукты. С одной стороны, в период пандемии молодые люди чаще стали готовить себе домашнюю пищу, увеличили содержание овощей и фруктов в ежедневном рационе. При этом отмечено небольшое увеличение потребления «нездоровой» пищи, несмотря на длительное пребывание дома, возросло число заказов готовой пищи через службы доставки из ресторанов, в том числе реализующих фастфуд. Некоторые молодые люди отметили увеличение частоты потребления пищи из-за длительного нахождения дома.

Ещё одним аспектом образа жизни, который претерпел изменения на фоне пандемии и, безусловно, оказал влияние на динамику массы тела участников исследования, стала физическая активность. В силу ряда ограничений на фоне пандемической ситуации более половины молодых людей отметили снижение физической активности. Только те молодые люди, которые помимо учёбы работали либо занимались волонтерской работой, сохранили свою физическую активность, а некоторые даже её увеличили. Представляет интерес исследование, целью которого было изучение физической активности студентов в период пандемии COVID-19, проведённое испанскими коллегами. Так, в период локдауна среди испанской молодёжи отмечено увеличение продолжительности малоподвижного (сидячего) времяпрепровождения, но

при этом среди девушек, а также в группе молодых людей с нормальной или низкой массой тела и не придерживающихся средиземноморской диеты возросла и физическая активность. Несмотря на пребывание дома, молодые люди занимались спортом и выполняли различные физические упражнения. Что расценено как высокая сознательность и понимание молодыми людьми необходимости компенсировать снижение обычной физической активности, которая в период локдауна отсутствовала [22].

Пандемическая ситуация сказалась негативно и на вредных привычках молодых людей. Есть тенденция к увеличению числа активных курильщиков, повысилось употребление алкоголя. Данные показатели можно связать с ухудшением психологического статуса молодёжи. Среди молодых людей, продолжающих курить и употреблять алкоголь, как и в общей группе в целом, отмечен высокий уровень стресса и депрессии. Отмечено статистически значимое повышение этих показателей по сравнению с допандемическими в 2019 году, что можно объяснить несколькими факторами. С одной стороны, сложная эпидемиологическая ситуация с рядом ограничений внесла коррективы в обычный образ жизни молодых людей, ограничив мобильность и общение; с другой — непосредственное влияние новой коронавирусной инфекции, с которой пришлось столкнуться большей части молодых людей, принявших участие в исследовании. Более трети студентов-медиков отметили, что перенесли заболевание либо ещё больны в момент анкетирования, треть респондентов сообщили о том, что инфекцию перенесли их родственники. Всё это накладывает отпечаток на психику молодых людей.

Распространённость повышенного АД среди студентов-медиков, безусловно, вызывает настороженность. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что среди этих молодых людей отмечена наибольшая частота стрессового расстройства. Коррекция массы тела, вредных привычек, психологического статуса будет играть ключевую роль на начальном этапе наблюдения за этими молодыми людьми.

Высокая оценка значимости здорового образа жизни в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, которую дали будущие врачи, является важным фактором в осознании молодыми людьми существующих проблем.

Заключение / Conclusion

Работу по модификации образа жизни молодёжи следует считать приоритетным направлением в профилактической медицине. Пандемия COVID-19 заставила взглянуть на проблемы со здоровьем молодёжи под другим углом. Своевременная коррекция психологических проблем, массы тела, нерационального питания, отказ от вредных привычек у молодых людей можно рассматривать с позиции профилактики не только целого ряда серьёзных неинфекционных заболеваний, но и риска госпитализации и тяжёлого течения COVID-19. Студенты-медики — будущие врачи — активно участвуют в исследованиях, целью которых является оценка образа жизни и выявление проблем со здоровьем, и, как показало исследование, высоко оценивают значимость ведения здорового образа жизни в период пандемии COVID-19. Индивидуальная беседа и врачебные рекомендации могут помочь каждому молодому человеку сделать шаги в нужном направлении. Приобретённый опыт будущие врачи смогут широко использовать в своей профессиональной деятельности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Участие авторов. Сергеева В. А. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи; Липатова Т. Е. — написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Participation of authors. Sergeeva VA — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article; Lipatova TE — writing the text of the article, approval of the final version of the article for publication.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Сергеева Виктория Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>

SPIN-код: 8365-0053

к. м. н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Липатова Татьяна Евгеньевна

e-mail: lipatova.t@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

SPIN-код: 2483-3578

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Sergeeva Victoria A.

Corresponding author

e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>

SPIN code: 8365-0053

Cand. Sci. Med., assistant professor of the department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Lipatova Tatyana E.

e-mail: lipatova.t@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7401-9930>

SPIN code: 2483-3578

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Список литературы / References

1. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб., 2017. [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and its associated diseases (National clinical guidelines). S. Petersburg, 2017. (In Russ.).]
2. Сергеева В. А. Патопизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021;31(6):808–15. [Sergeeva VA. Respiratory pathophysiology in obesity. *Russian Pulmonology Journal*. 2021;31(6):808–15. (In Russ.).] doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815
3. Goday A et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(10):763–71. doi: 10.1007/s12094-015-1306-y
4. Лукаш Е. Е., Джамал Х. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва*. 2017;4(2):84–7. [Lukash EE, Dzhamal K. Obesity and reproductive health of the woman. *V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(2):84–7. (In Russ.).] doi: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-84-87
5. Mobley D, Baum N. The Obesity Epidemic and Its Impact on Urologic Care. *Rev Urol*. 2015;17(3):165–70.
6. George MD, Baker JF. The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(1):6. doi:10.1007/s11926-015-0550-z
7. Сергеева В. А., Акжигитова А. Р., Конкина Е. А. Взгляд на проблему ожирения глазами пациента и врача. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(4):15–20. [Sergeeva VA, Akzhigitova AR, Konkina EA. Looking at the problem of obesity through the eyes of the patient and the doctor. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2019;8(4):15–20. (In Russ.).] doi: 10.24411/2304-9529-2019-14002
8. Preston SH, Stokes A. Contribution of obesity to international differences in life expectancy. *Am J Public Health*. 2011;101(11):2137–43. doi: 10.2105/AJPH.2011.300219
9. Vidra N, Trias-Llimós S, Janssen F. Impact of obesity on life expectancy among different European countries: secondary analysis of population-level data over the 1975–2012 period. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028086. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028086
10. Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, Nakhasi HL. Leptin Functions in Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2741. doi: 10.3389/fimmu.2018.02741
11. Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(35):21011–3. doi: 10.1073/pnas.2011086117
12. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;4(1):e00176. doi:10.1002/edm2.176
13. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):655–9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020
14. Xiang M, Zhang Z, Kuwahara K. Impact of COVID-19 pandemic on children and adolescents' lifestyle behavior larger than expected. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):531–2. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.013
15. Panahi S, Tremblay A. Sedentariness and health: is sedentary behavior more than just physical inactivity? *Front Public Health*. 2018;6:258. doi: 10.3389/fpubh.2018.00258
16. Berasategi Santxo N, Idoiaga Mondragon N, Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M. Well-Being of Adolescents in De-Escalation Situation: Physical, Emotional, Social, and Academic Impact. *Front Psychol*. 2021;12:646027. doi: 10.3389/fpsyg.2021.646027
17. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020;18(1):229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5
18. Moynihan AB, van Tilburg WAP, Igou ER, Wisman A, Donnelly AE, Mulcaire JB. Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self. *Front Psychol*. 2015;6:369. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00369
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
20. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Commentary: Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism*. 2020;108:154251. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
21. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7–122. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
22. Romero-Blanco C, Rodríguez-Almagro J, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Prado-Laguna MDC, Hernández-Martínez A. Physical Activity and Sedentary Lifestyle in University Students: Changes during Confinement Due to the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6567. doi: 10.3390/ijerph17186567

Вопросы обращения лекарств в стационаре: как оптимизировать работу в медицинской информационной системе

Федоренко А. С., Бурбелло А. Т., Латария Э. Л., Гранатович О. В., Покладова М. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Актуальность.* В настоящее время внедрение информационных систем в здравоохранении является актуальной задачей для каждой медицинской организации. Основными направлениями внедрения медицинской информационной системы в медицинской организации являются разработка автоматических рабочих мест специалистов, разработка специализированного программного обеспечения для принятия решений; создание электронной медицинской карты и автоматизация управленческих и административных функций. При правильном управленческом подходе к работе медицинской информационной системы (МИС) медицинская организация может использовать все возможности МИС для уменьшения трудозатрат своих сотрудников в различных направлениях, например в случае обращения лекарственных препаратов (ЛП). *Цель.* Показать возможности использования МИС по вопросам обращения лекарственных препаратов в многопрофильном стационаре. *Методы.* Работа проведена на базе медицинской информационной системы ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России с помощью внедрения системы обращения ЛП в медицинской организации на различных уровнях (клинические подразделения, аптека, администрация медицинской организации). *Результаты.* В статье на примере многопрофильной медицинской организации представлены результаты внедрения в МИС учёта, планирования и контроля за лекарственным обеспечением. *Заключение.* Совместная работа всех подразделений, участвующих в обращении ЛП (аптечного склада, отдела закупок, клинических подразделений и клинического фармаколога), позволяет улучшать качество лекарственного обеспечения и своевременно получать информацию о расходах и потребностях в ЛП, что оптимизирует финансовые расходы на ЛП в стационаре.

Ключевые слова: обращение лекарственных препаратов; медицинская информационная система

Для цитирования:

Федоренко А. С., Бурбелло А. Т., Латария Э. Л., Гранатович О. В., Покладова М. В. Вопросы обращения лекарств в стационаре: как оптимизировать работу в медицинской информационной системе. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):72–84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-72-84>

Поступила: 25 февраля 2022 г. **Принята:** 26 февраля 2022 г. **Опубликована:** 15 марта 2022 г.

Issues of drug circulation in a hospital: how to optimize work in a medical information system

Fedorenko AS, Burbello AT, Lataria EL, Granatovich OV, Pokladova MV

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. *Relevance.* Currently, the implementation of information systems in healthcare is an urgent task for every medical organization. The main directions of the introduction of a medical information system in a medical organization are the development of automatic workplaces for specialists, the development of specialized software for decision-making; creation of an electronic medical record and automation of managerial and administrative functions. With the right management approach to the operation of a medical information system (MIS), a medical organization can use all the possibilities of a MIS to reduce the labor costs of its employees in various areas, for example, in the case of the circulation of drugs. *Objective.* Show the possibilities of using MIS on the circulation of drugs in a multidisciplinary hospital. *Methods.* The work was carried out on the basis of the MIS of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia through the introduction of a drug circulation system in a medical organization at various levels (clinical units, a pharmacy, the administration of a medical organization). *Results.* In the article, on the example of a multidisciplinary medical organization, the results of the implementation of accounting, planning and control over drug supply in the MIS are presented. *Conclusion.* The joint work of all departments involved in the circulation of drugs (pharmacy warehouse, purchasing department, clinical departments and clinical pharmacologist) allows improving the quality of drug supply and timely obtaining information about the costs and needs for medicines, which optimizes the financial costs of drugs in the hospital.

Keywords: drug circulation; medical information system

For citation:

Fedorenko AS, Burbello AT, Lataria EL, Granatovich OV, Pokladova MV. Issues of drug circulation in a hospital: how to optimize work in a medical information system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = Good Clinical Practice. 2022;(1):72–84. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-72-84>

Received: February 25, 2022. **Accepted:** February 26, 2022. **Published:** March 15, 2022

Введение / Introduction

С начала 90-х годов в Российской Федерации (РФ) начата разработка и внедрение информатизации здравоохранения. В каждом субъекте РФ были созданы медицинские информационно-аналитические центры, собирающие большой объём информации от медицинских организаций. Территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ТФОМС) внедрили программы учёта медицинских услуг, без которых в настоящее время не обходятся ни стационар, ни амбулаторное учреждение [1]. К 2018 году во всех медицинских организациях должны быть внедрены медицинские информационные системы (МИС), и начата реализация проекта электронной карты пациента [2].

При этом самоцелью является не просто компьютеризация здравоохранения, а внедрение информационных систем. Согласно определению, информационные системы — это организационно упорядоченная совокупность информационных ресурсов и технологий, в том числе с использованием средств вычислительной техники и связи, реализующих информационные процессы [3]. Внедрение реально функционирующих информационных систем в здравоохранении повышает эффективность процессов управления здравоохранением и, как следствие, качество оказываемой медицинской помощи. Основные направления внедрения медицинской информационной системы в медицинской организации: разработка автоматических рабочих мест специалистов; разработка специализированного программного обеспечения для принятия решений; создание электронной медицинской карты и автоматизация управленческих и административных функций. При этом, чтобы МИС действительно работала, для её разработки и внедрения, кроме специалистов ИТ-сферы, администрация медицинской организации обязательно должна привлекать профильных специалистов, которые могут оценить работоспособность настроенного функционала на основании уже своих специализированных медицинских знаний (например, при внедрении анестезиологической карты или карты наблюдения в реанимации — врач анестезиолог-реаниматолог; по вопросам применения лекарственных препаратов — клинический фармаколог и заведующий аптекой).

Лекарственное обеспечение — актуальный вопрос для любого уровня здравоохранения (федерального, регионального или даже местного (поликлиника/стационар)), ведь непосредственно само лекарственное обеспечение занимает немалую часть бюджета любой медицинской организации (МО). При этом учёт, планирование и контроль за лекарственным обеспечением — достаточно трудоёмкие процессы, и без автоматизации некоторых этапов можно и не ожидать положительного результата.

Таким образом, информатизация процесса обращения лекарственных препаратов (ЛП) является актуальной для любой медицинской организации, что подтверждается нормативными актами, которые предусматривают возможность автоматизации лекарственного обеспечения [2].

Цель работы: показать возможность использования медицинской информационной системы по вопросам обращения лекарственных препаратов в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы / Materials and methods

Использованы данные работы врача — клинического фармаколога в МИС многопрофильной медицинской организации по обеспечению лекарственными препаратами пациентов стационара, контролю за использованием лекарственных препаратов.

Результаты / Results

Лекарственное обеспечение на амбулаторном и стационарном этапе отличаются друг от друга, но основная цель внедрения системы обращения ЛП в МИС едина — учёт лекарственных препаратов, что является основой для проверки регулирующих органов (форма выписки рецепта, выписка лекарственных препаратов по международным непатентованным наименованиям, обоснование назначений лекарств, списание лекарственных препаратов на пациента и т. д.).

Основной процесс обращения ЛП в стационаре можно представить схемой (см. рис. 1), и на каждом из этапов, чтобы уменьшить трудозатраты медицинского персонала, возможно использование информационных технологий.

При достижении последней ступени «списание ЛП» и, соответственно, при отсутствии ЛП непосредственно в отделении возникает необходимость в обращении либо на уровень «получение ЛП из аптечного склада», либо на уровень «формирование заявки на закупку».

Подробное описание основных этапов обращения ЛП представлено ниже.

I. Формирование потребности в лекарственных препаратах отделением / Formation of the need for drugs by the department

Процесс формирования потребности отделений в ЛП за последние годы значительно видоизменился: от рукописных заявок с указанием торговых наименований, без указания точной дозировки и количества препарата в упаковке — до указания требуемых количеств ЛП в готовые шаблоны.

При создании шаблонов в программе Microsoft Excel необходимо предусмотреть защиту от добав-

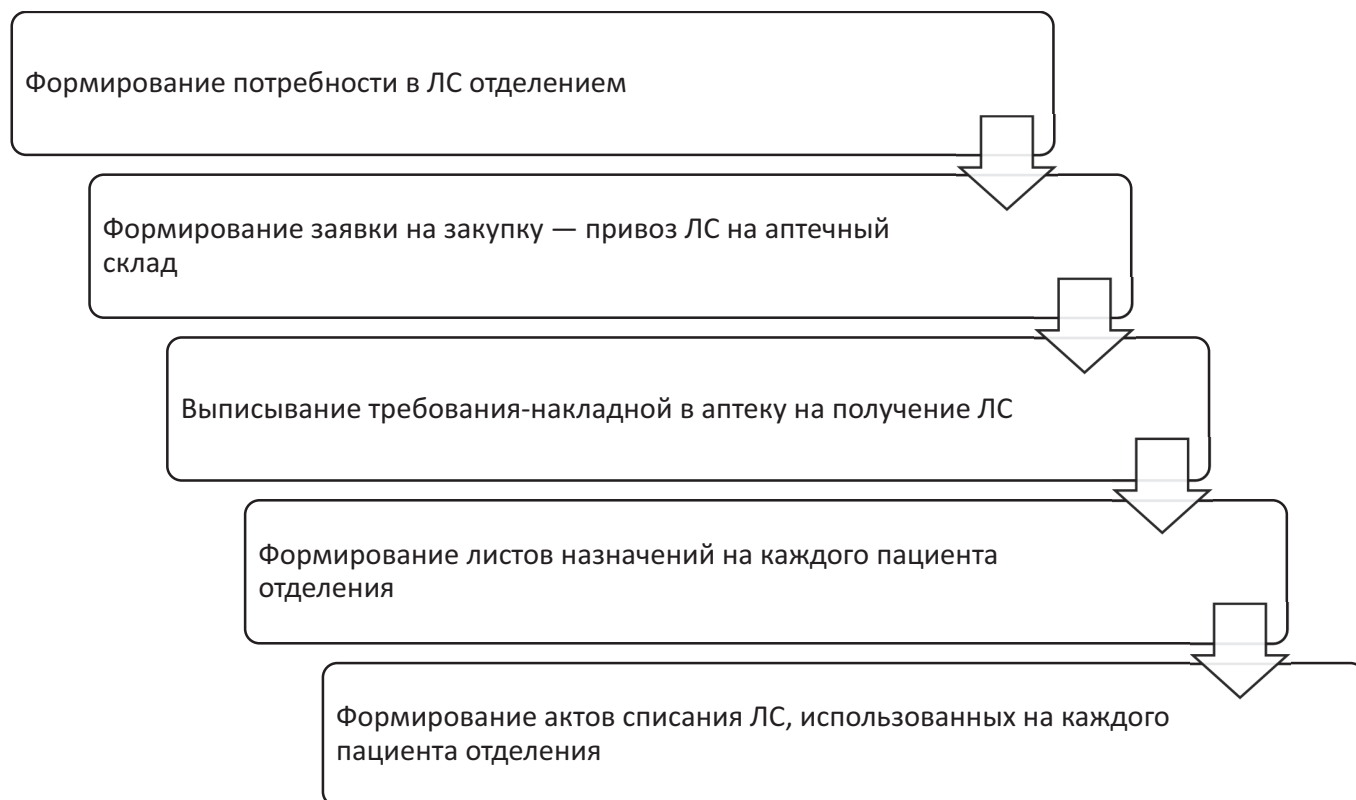


Рис. 1. Схема обращения лекарственных препаратов в стационаре
Fig. 1. Scheme of drug circulation in a hospital

лений новых строк пользователем в уже подготовленный шаблон, т. к. при обработке и объединении заявок от отделений вставленные вразнобой строки не позволят создать истинную консолидированную заявку (сведённую заявку от всех подразделений). Например, заявленные отделением кардиологии 1000 упаковок «препарата А» при переходе на другую строку могут стать 1000 упаковок «препарата Б». Поэтому без внедрения процесса формирования потребностей медицинской организации в ЛП в медицинскую информационную систему не обойтись. В МИС возможно внесение заранее проверенного шаблона для отделений согласно их профилю, источнику финансирования (возможности выбора некоторых препаратов по системе ОМС и ДМС могут отличаться), можно предусмотреть исключение препаратов, не входящих в формулярный список отделения и т. д.

В шаблоне потребности в ЛП, внедрённом в МИС в клиниках СЗГМУ им. И. И. Мечникова (см. рис. 2), все ЛП сортируются по кодам анатомо-терапевтической химической классификации (АТХ) и международным непатентованным наименованиям (МНН), для каждого препарата установлена форма выпуска препарата, с возможными дозировками и количеством препарата в упаковке. При создании потребности каждое отделение заполняет в готовом шаблоне только требуемые количества (в зависимости от

установленного периода заявки: на квартал, полугодие, год). В шаблоне указана стоимость за единицу формы выпуска препарата (таблетка, ампула, флакон и т. д.), и МИС, соответственно, автоматически рассчитывает общую стоимость закупки каждой заявки на закупку ЛП. После подготовки заявки-потребности на лекарственные препараты от отделений проводится проверка заявки врачом — клиническим фармакологом на предмет избыточности или нерациональности списка и количества представленных ЛП. После получения заявок от всех подразделений и их одобрения врачом — клиническим фармакологом МИС автоматически сводит все строки заявок в единую консолидированную заявку по количеству каждого препарата. Суммация проводится по торговым наименованиям ЛП. В МИС каждому торговому наименованию ЛП, кроме кода АТХ и МНН, присвоен ещё один признак «МНН и форма выпуска препарата». В плане усовершенствования внедрённой системы обращения ЛП в МИС возникает необходимость сложения количеств ЛП по двойному признаку — МНН и форма выпуска ЛП.

Чтобы избежать избыточности закупки ЛП, перед передачей общей заявки-потребности от подразделений в отдел закупок, необходимо учитывать остатки ЛП на аптечном складе.

В ручном режиме сверка каждой позиции в заявке-потребности и книжных остатков в аптеке за-

Ф3: Дата регистрации с: 01.01.2018 по: 31.12.2018 Статус: Код подразделения: 0482 Медчасть (университет) Бюджет: 2019

Обзор Разное Согласование Расходы для ПФУ Экономия План-график ЦФО Техническое задание Пренуждения (ограничения)

Номер ...	Дата ...	Размещение	Федер...	К...	Название подразделения	Отметка ф...	Вид заявки	Назначение заявки	Сумма	Описание
049696	19.12.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	0,00	шаблон ОМС-ВМП
049608	11.12.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	0,00	_ОМС 2019
049341	27.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	165,00	шаблон ВМП
049344	27.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	3 888,00	ВМП 2019 карт
049204	22.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	0,00	шаблон ОМС-ВМП
049219	22.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	17 ОАРИТ ХП №2 лекарства н...		ЛекСр	Потребность	0,00	ОМС
049117	20.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	0,00	ОМС-ВМП лек. средства 13-1
049075	19.11.2018	09.11.2018	Ф3-44	0482	Медчасть (университет)		ЛекСр	Потребность	0,00	шаблон ОМС-ВМП

Номенклатура: Статус: МНН: Подбор (A) Функции

Обзор Разное Администрирование Основные средства Описания для ТЗ

Н...	Название КБК	Код номенклатуры	Наименование	Код АТХ	МНН	Едини...	Цена	Кол-во	Сумма	КВР. Бюдж
1	ОМС-ВМП (ПП916)	A002131	Алмагель флак.170 мл №1	A02BA10	АЛГЕДРАТ+МАГНИЯ ГИДРОК...	флак	165,00	0,0000	0,00	244
2	ОМС-ВМП (ПП916)	A110111	Аципол, р-р для в/в и в/м вв...	A02BA02	РАНИТИДИН	шт	17,80	0,0000	0,00	244
3	ОМС-ВМП (ПП916)	A002314	Квантел пор.д/н 20мг N5	A02BA03	ФАМОТИДИН	шт	77,00	0,0000	0,00	244
4	ОМС-ВМП (ПП916)	МЕЧ000007243	Фамотидин, табл. п.п.о. 40 ...	A02BA03	ФАМОТИДИН	шт	1,30	0,0000	0,00	244
5	ОМС-ВМП (ПП916)	A100637	Ультоп лиоф.для р-ра д/инф...	A02BC01	ОМЕПРАЗОЛ	шт	155,00	0,0000	0,00	244
6	ОМС-ВМП (ПП916)	A110029	Омепразол-Рихтер, капс. 20...	A02BC01	ОМЕПРАЗОЛ	шт	0,72	0,0000	0,00	244
7	ОМС-ВМП (ПП916)	A9000071	Рабепразол табл 20мг N928	A02BC04	РАБЕПРАЗОЛ	шт	13,57	0,0000	0,00	244
8	ОМС-ВМП (ПП916)	A9000037	Эзомепразол табл. п.п.о. 20...	A02BC05	ЭЗОМЕПРАЗОЛ	шт	7,61	0,0000	0,00	244
9	ОМС-ВМП (ПП916)	A110308	Новобисол таб 120мг N9112	A02BX05	ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТАТ	шт	7,32	0,0000	0,00	244
10	ОМС-ВМП (ПП916)	A110309	Спарекс капс 200мг N930	A03AA04	МЕБЕВЕРИН	шт	15,50	0,0000	0,00	244
11	ОМС-ВМП (ПП916)	A002466	Папаверина г/л р-р д/инь...	A03AD01	ПАПАВЕРИН	шт	2,95	0,0000	0,00	244
12	ОМС-ВМП (ПП916)	A110102	Дротаверин, таб. 40мг N9100	A03AD02	ДРОТАВЕРИН	шт	0,51	0,0000	0,00	244
13	ОМС-ВМП (ПП916)	МЕЧ000006974	Дротаверин, р-р д/ин. 20 мг/л...	A03AD02	ДРОТАВЕРИН	анп	5,50	0,0000	0,00	244
14	ОМС-ВМП (ПП916)	A6000048	Эспулизан эндулсия 30 мл	A03AX00	СИМЕТИКОН	флак	368,00	0,0000	0,00	244
15	ОМС-ВМП (ПП916)	A002162	Атропина сульфат р-р д/инь...	A03BA01	АТРОПИН	шт	2,32	0,0000	0,00	244
16	ОМС-ВМП (ПП916)	A002388	Метоклопрамид р-р д/в/в и в...	A03FA01	МЕТОКЛОПРАМИД	шт	5,25	0,0000	0,00	244
17	ОМС-ВМП (ПП916)	A8000002	Метоклопрамид табл. 10мг ...	A03FA01	МЕТОКЛОПРАМИД	шт	0,44	0,0000	0,00	244

Рис. 2. Пример шаблона на формирование заявки-потребности для клинических подразделений
Fig. 2. An example of a template for the formation of an application-requirement for clinical departments

нимает очень много времени, особенно если в медицинской организации учёт ЛП ведётся по нескольким статьям финансирования, по которым оказывается медицинская помощь (внебюджет, ОМС, ВМП и т. д.).

Сравнение имеющихся в МИС сведений: данных о потребности в ЛП и данных об остатках на аптечном складе — позволяет формировать отчёт по заданным параметрам, что является одним из обязательных требований функционирования МИС.

Анализ списка ЛП от отделений для закупки, по рациональности использования и заявленному количеству, и снижение избыточности закупаемых ЛП позволит снизить финансовые затраты медицинской организации на лекарственное обеспечение.

Для формирования такого отчёта для IT-специалистов необходимо задать условия: «что сравнивать?» и «по какому признаку?». При этом важно понимать, что сравнение заявки-потребности и остатков в аптеке по торговым наименованиям нецелесообразно, т. к. на аптечном складе и в заявке на закупку может быть препарат с одним МНН, но разными торговыми наименованиями и формой выпуска. Например, на аптечном складе имеется клопидогрел под торговым наименованием «Зилт» (89 упаковок), а в консолидированной заявке требуется 100 упаковок клопидогрела под торговым наименованием «Плавикс»,

в данном случае МИС посчитает, что при требуемых 100 упаковках клопидогрела под торговым наименованием «Плавикс» в аптеке нет ничего, хотя в наличии 89 упаковок под другим торговым наименованием «Зилт». В то же время сравнение по международному непатентованному наименованию также может дать противоречивые результаты, т. к. ЛП бывают в разной дозировке, в разной форме выпуска. Например, под МНН «метопролол» существуют таблетированные формы с дозировкой 25, 50 или 100 мг, а также раствор для внутривенного введения. Поэтому самым оптимальным признаком для сравнения в МИС будет двойной признак — МНН и форма выпуска препарата (клопидогрел_75, клопидогрел_300, метопролол_25, метопролол_50, метопролол_раствор). Для того чтобы такая система работала, необходимо проведение большой подготовительной работы — внесение всех необходимых сведений по ЛП в модуль МИС (код АТХ, МНН, МНН + форма выпуска и др.). Учитывая, что одной из значимых характеристик МИС является функциональность — однократное внесение информации и возможность её многократного использования, то такой принцип по базе ЛП пригодится не только для сравнения заявок-потребностей и остатков в аптеке, но и для истинного анализа по расходу лекарственных препаратов (ABC- и DDD-анализы). Пример реализо-

ванного отчёта по сравнению консолидированной заявки-потребности от всех отделений и остатков в аптеке представлен на рис. 3.

II. Выписывание требований-накладных / Issuing Claim Form — Invoice

Согласно нормативным актам отпуск лекарственных препаратов осуществляется по форме требования-накладной формы М-11 (утверждена Постановлением Госкомстата РФ от 30.10.1997 № 71а). Требование-накладная должно быть заполнено согласно имеющимся графам [4]:

- название препарата на латинском языке (с указанием дозировки, формы выпуска, способа применения);
- затребованное количество лекарственного препарата;
- подпись старшей медсестры и заведующего отделением;
- подпись главного врача или его заместителей, заверенная круглой печатью.

Запрета на использование информационных технологий при формировании требований-накладных нет. Ранее электронное оформление требований сво-

дилось к внесению названия препарата, формы выпуска, дозы и прочих характеристик, что по трудозатратам и количеству ошибок практически совпадало с ручным выписыванием требований-накладных. В настоящее время с помощью МИС возможно формирование требований-накладных на основе шаблона. Выбор необходимого препарата из базы данных (модуля МИС), заполнение всех необходимых полей и обязательная проверка наличия препаратов на аптечном складе — происходят автоматически. Такой подход уменьшает количество ошибок при оформлении требований-накладных (например, в прописывании препарата по международному непатентованному наименованию), а также предотвращает выписывания требований на аптечный склад, если ЛП отсутствует. Возникает необходимость внедрения в МИС автоматизации предложений по замене препаратов аналогами, при их отсутствии на аптечном складе (например, по другому торговому наименованию или на ЛП из той же фармакологической группы). Для контроля и учёта необходимо также внедрение сверки количеств заказанного ЛП в заявке-потребности и в требовании-накладной в аптеку. Данная опция необходима для контроля за количеством полученных ЛП за определённый период

Сравнение консолидированной заявки с остатками и ежемесячной потребностью							
Заявка №048814, 2019 год							
Перетащите сюда поля фильтра отчета							
			Значения				
ATXId	МНН+Форма выпуска	Группа финансирования	Заказано	Неснижаемый остаток	Подсчет	Остатки по аптеке	Подсчет2
A02AF02			1,00	1,00	0,00	0,00	-1,00
	АЛГЕДРАТ+МАГНИЯГИДРОКСИД+СИМЕТИКОН		1,00	1,00	0,00	0,00	-1,00
	Внебюджет		1,00	1,00	0,00	0,00	-1,00
A02BA03			195,00	120,00	75,00	0,00	-195,00
	ФАМОТИДИН_р-р		195,00	100,00	95,00	0,00	-195,00
	Внебюджет		195,00	100,00	95,00	0,00	-195,00
	ФАМОТИДИН_табл		0,00	20,00	-20,00	0,00	0,00
	Внебюджет		0,00	20,00	-20,00	0,00	0,00
A02BC01			660,00	500,00	160,00	0,00	-660,00
	ОМЕПРАЗОЛ_табл		660,00	500,00	160,00	0,00	-660,00
	Внебюджет		660,00	500,00	160,00	0,00	-660,00
A02BX05			0,00	60,00	-60,00	0,00	0,00
	ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ_табл		0,00	60,00	-60,00	0,00	0,00
	Внебюджет		0,00	60,00	-60,00	0,00	0,00
A03AD01			1 520,00	100,00	1 420,00	0,00	-1 520,00
	ПАПАВЕРИН_р-р		1 520,00	100,00	1 420,00	0,00	-1 520,00
	Внебюджет		1 520,00	100,00	1 420,00	0,00	-1 520,00
A03AD03			10,00	20,00	-20,00	0,00	10,00

Рис. 3. Сравнение консолидированной заявки, ежемесячной потребности и остатков в аптеке
Fig. 3. Comparison of consolidated application, monthly requirement and pharmacy balances

и своевременности формирования заявки на закупку при их отсутствии. Например, на рис. 4 представлено требование-накладная, сформированное в МИС в соответствии с требованиями. В связи с введенным в нашей медицинской организации стационарного типа контролем за количеством заявленных ЛП и уже полученных — на требовании-накладной дополнительно указывается, сколько ЛП было заказано отделением в заявке-потребности и сколько ЛП уже получено. При несовпадении полученного и заказанного — необходим пересмотр назначений ЛП, и только при подтверждении истинного увеличения потребности в ЛП возможна инициация новой заявки на закупку.

При введении лекарственного формуляра в медицинскую информационную систему, в том числе и по различным источникам финансирования, МИС может выполнять контрольную функцию для недопущения выписки ЛП, не входящего в лекарственный формуляр медицинской организации, например

по определенному источнику финансирования. Так, на рис. 5 указана дополнительная информация, что препарат не входит в лекарственный формуляр по ТФОМС и для его получения необходимо дополнительное одобрение врачебной комиссии (фармакологической подкомиссии).

III–IV. Формирование листа назначений в медицинской информационной системе и списание израсходованных лекарственных препаратов на пациента / Formation of a list of prescriptions in the medical information system and write-off of used drugs per patient

Лечащий врач производит назначения ЛП каждому пациенту на основе сформированной базы данных лекарственных препаратов. Основная функциональность МИС — однократное введение информации и её многократное использование, что крайне необходимо для модуля МИС по ЛП, т. к. количество закупаемых

! ПРЕВЫШЕНО КОЛИЧЕСТВО ПО ЗАЯВЛЕННЫМ ПОТРЕБНОСТЯМ НА МЕСЯЦ !

Коды
Типовая межотраслевая форма № М-11.
Утверждена постановлением Государства России, от 31.08.2011 № 116

"утверждаю"

Главный врач _____

ТРЕБОВАНИЕ-НАКЛАДНАЯ № Тр099151 от 02.01.2019

Форма по ОКУД 0315006
по ОКПО

Дата выдачи	Вид операции	Отправитель	Получатель	Вид деятельности
02.01.19	Выдача медикаментов в аптеке на Подразделение	Центр аптека_Пискаревский	Хирургическое отделение №1 (13-1)	7; 09-01; 0111890059; 012; 440 Выполнение территориальной

Затребовал: Заведующий отделением - врач-хирург _____

Корреспондирующий счет		Нормативные ценности		Единица измерения	Затребовано			Отпущено		
Счет, субсчет	Код, инвентаризационный учет	Наименование	Новейший номер		Количество	Цена (предварительная)	Сумма (предварительная)	Количество	Цена	Сумма
	07;09-01; 0111890059; 012;440	АМОКСИЦИЛЛИН+КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА (Амоксиклав порошок д/р-ра д/в/в введ 1,2 г в/в №5) Rp. Pulv. Amoxycлав 1,2 g D.t.d. №50.00 in Flac. S внутривенно Превышает на 20.00 шт. На Январь в заявках: 30.00 шт, выдано: 0.00 шт.	A002144	шт Flac.	50					

Рис. 4. Форма требования-накладной
Fig. 4. Claim Form — Invoice

препаратов постоянно изменяется, при этом могут меняться торговые наименования. Для лечащего врача необходимой является возможность вносить в лист назначений ЛП по международным непатентованным наименованиям согласно требованиям приказа Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» [4]. Поэтому обновление базы данных по ЛП должно происходить постоянно, каждой номенклатуре должно быть присвоено (выбрано из классификатора) МНН с соответствующим кодом АТХ, предписан режим дозирования, путь введения (если это единственный путь введения или наиболее используемый в стационаре).

При необходимости в МИС возможно установить предупреждения/запреты, например на превышение

рекомендованной длительности применения ЛП, что будет сигналом для лечащего врача и, возможно, уменьшит как количество нерационально использованных препаратов, так и риски развития нежелательных лекарственных реакций.

На основании сформированного листа назначений (см. рис. 6) возможно формирование листа-раскладки для постовой медицинской медсестры, листа парентеральных введений для процедурной медицинской сестры, а также листа обоснования фармакотерапии, который на момент выписки содержит информацию обо всех использованных препаратах, включая их количества, а также факт принадлежности к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) (см. рис. 7). На основании листа назначений или листа обоснования фармакотерапии старшая медицинская сестра проводит списание препаратов на пациента (см. рис. 8).

В связи с тем, что акт списания — это документ, подтверждающий факт использования лекарственных препаратов, необходима проверка правильности заполнения данных актов. Для этого возможно использование отчёта-сверки назначенного и спи-

Препарат НЕ ВХОДИТ в лек. формуляр – для назначения нужен протокол ВК

Коды
Типовая вето-распределительная форма № М-11.
Утверждена постановлением Государства Российского от 30.10.97 № 71в

"Утверждаю"

Заместитель главного врача по клинике им. Э.Э. Эйхвальда _____

ТРЕБОВАНИЕ-НАКЛАДНАЯ № Тр096076 от 22.10.2018

Форма по ОКУД 0315006
по ОКПО

Дата выдачи	Вид операции	Отправитель	Получатель	Вид деятельности
23.10.18	Выдача медикаментов в аптеке на Подразделение	Алена_Кирочная	Эндокринологическое отделение	07; 09-01; 0111890059; 014 ОМС, Стационарная

Затребовал: Заведующий отделением - врач-эндокринолог _____

Корреспондирующий счет		Материальные ценности			Затребовано			Отпущено		
Счет, субсчет	Код аналитического учета	Наименование	Номенклатурный номер	Единица измерения	Количество	Цена (предварительная)	Сумма (предварительная)	Количество	Цена	Сумма
	07;09-01; 0111890059; 014;440	ВАЛСАРТАН (Диован, табл.п.о. 80 мг №28) Rp. Tabl. obd. Diovan 80 mg D.t.d. №15.00 in Tabl.	A100387	шт Tabl.	15					

Рис. 5. Требование-накладная на препарат, не включённый в лекарственный формуляр
Fig. 5. Claim Form — Invoice for a drug not included in the drug formulary

Назначения выполнены в период с 10.09.2018 по 17.09.2018

Сформирован: 17.09.2018

Лист назначений			
Больной: Фамилия, Имя, Отчество		№И/Б	Палата №
		1298615	
		Вид оплаты	
		ОМС (СПб стац.) ЕИС	
Назначение	Дата назначения	Дата отмены	Подпись медицинской сестры
Общие			
Режим: Общий	11.09.18		
Диетический стол: ОВД (Основной вариант стандартной диеты)	11.09.18		
Лекарственные препараты			
НАФАЗОЛИН (Нафтизин) По 0.03 флак/кап (6 кап.) . 3 раза: утром, днем, вечером 2 дн. Rp.Sol. Naphthyzin 0,1% 10,0 D.t.d. № 0,03 in S. интраназально	11.09.18		
БРОМДИГИДРОХЛОРФЕНИЛБЕНЗОДИАЗЕПИМ (Феназепам) По 1 табл (1 mg) . 1 раз: на ночь 1 дн. Rp.Tabl. Phenazepam 1 mg D.t.d. № 1,00 S. для приема внутрь	12.09.18		
БРОМДИГИДРОХЛОРФЕНИЛБЕНЗОДИАЗЕПИМ (Феназепам) По 1 табл (1 mg) . 1 раз: утром (перед операцией) 1 дн. Rp.Tabl. Phenazepam 1 mg D.t.d. № 1,00 S. для приема внутрь	13.09.18		
КЕТОРОЛАК (Кетанов) По 1 амп (30 mg) . 1 раз: днем 5 дн. Rp.Sol. Ketanov 30 mg 1,0	13.09.18		

Рис. 6. Лист назначений

Fig. 6. Appointment sheet

2	ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДКОМИССИИ ВРАЧЕБНОЙ КОМИССИИ от 10.09.2018 (на основании приказа ректора № 573-О от 09.04.2018)									
3	Цель заседания: ОБОСНОВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ									
4	Председатель: заведующий отделением (Отоларингологическое отделение (гнойной хирургии) с палатой интенсивной терапии для послеоперационных больных (19-2))									
5										
6										
7	Члены комиссии: ...									
8										
9										
10	Дата	Отделение				Лечащий врач				
11	10.09.18	Отоларингологическое отделение (гнойной хирургии) с палатой интенсивной терапии для				Подпись: _____				
12	И.Б. №	Фамилия, имя, отчество пациента			Возраст	Вид оплаты:				
13	1293675				34	ОМС (СПб стац.) ЕИС				
14	Оперативные вмешательства									
15	13.09.2018. Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин									
16	13.09.2018. Септопластика									
17	Диагноз:									
18	Основной: Искривление носовой перегородки (J34.2)									
19	Сопутствующий: Вазомоторный ринит (J30.0)									
20	Осложнение: НЕТ									
21										
22	№	МНН (торговое наименование включенное в формуляр)	Лек. форма	Доза	Способ применения	Режим дозирования	Длительность (дни)	Кол-во (всего)	ЖНВПС	ЛП входит в стандарты
24	1	ЭТАМЗИЛАТ (Этамзилат)	Раствор	12,5% 2 ml	внутримышечно	По 2 Амп (4 ml). 2 р.д. (у,в) сут. доза: 4 Амп./сут.	3	12	Да	Да
25	2	БРОМДИГИДРОХЛОПФЕН ИЛБЕНЗОДИАЗЕПИМ (Феназепам)	Табл.	1 mg	для приема внутрь	По 1 табл (1 mg). 1 р.д. (у) (перед операцией) сут. доза: 1 табл./сут.	1	1	Да	Да
26	3	КЕТОРОЛАК (Кетанов)	Раствор	30 mg 1,0	внутримышечно	По 1 амп (30 mg). 1 р.д. (д) сут. доза: 1 амп./сут.	5	5	Да	Да
27	4	НАФАЗОЛИН (Нафтизин)	Раствор	0,1% 10,0	интраназально	По 0.03 флак/кап (6 кап.). 3 р.д. (у,д,в) сут. доза: 0.09 флак/кап./сут.	2	0,18	Нет	да

Рис. 7. Автоматически сформированный протокол обоснования фармакотерапии (протокол врачебной комиссии)
Fig. 7. Automatically generated protocol for substantiating pharmacotherapy (protocol of the medical commission)

санного ЛП (см. рис. 9). Данный отчет позволит медицинскому персоналу, занимающемуся списанием препаратов, в любой момент проверить, какие ЛП ещё не списаны, но при этом потрачены на пациентов, а какие списаны, но не потрачены, что исключит как факт «недосписания», так и факт «избыточного списания».

Таким образом, после списания препаратов по каждому пациенту каждым подразделением можно получить информацию об общем объеме израсходованных ЛП, что немаловажно при анализе расхода за определённый период и при планировании закупки ЛП на следующий срок.

Создание подобной системы невозможно без поддержки службы ИТ-технологий. Для создания и по-

стоянного наблюдения за базой данных ЛП требуется участие всех подразделений, участвующих в обращении лекарственных препаратов в стационаре.

Заключение / Conclusion

Только слаженная работа всех подразделений, принимающих непосредственное участие в обращении лекарственных препаратов (аптечного склада, отдела закупок, клинических подразделений и клинического фармаколога), позволит повысить качество лекарственного обеспечения и своевременность поступления информации о расходах и потребностях в ЛП, что позволит оптимизировать финансовые расходы на препараты в медицинской организации.

АКТ № 12986 с 01.01.2017 по 10.10.2018 О СПИСАНИИ МЕДИКАМЕНТОВ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Подразделение:

Ф.И.О. больного:

№ истории болезни: "12986/5" (Приемное отделение клиник (3/1))

Лечебные отделения: Отоларингологическое отделение (гнойной хирургии) с палатой интенсивной терапии для послеоперационных больных (19-2) (0432)

Срок пребывания: с 11.09.2018 по 21.09.2018

Дата последнего назначения: 13.09.2018

Источник финансирования: Выполнение территориальной программы ОМС в рамках базовой программы ОМС в условиях стационара (07;09-01;0111890059;012), Выполнение территориальной

Комиссия признала обоснованность использования медикаментов (расходных материалов), необходимых для лечения пациента.

Сформирован: 18.10.20

№ п/п	Наименование материала	Ед. изм.	Фактич. кол-во	Цена	Сумма	Примечание	Документ	Дата
1	Керторолак 30 мг, амл N10	Ампула	1,0000	2,96	2,96	(07; 09-01; 01K0790059; 012; 244; 441)	СЖр2914 807	21.09.20
2	Этамзилат р-р д/в/в и в/м введения 12,5% 2,0мл №10	шт.	8,0000	2,45	19,60	(07; 09-01; 01K0790059; 012; 244; 441)	СЖр2914 807	21.09.20
3	Элзепам табл. 1 мг №50	шт.	1,0000	1,00	1,00	(07; 09-01; 01K0790059; 012; 244; 441)	СЖр2914 807	21.09.20
4	Нафтизин капли назальные 0,1% 10мл №1	Флакон	1,0000	8,00	8,00	(07; 09-01; 01K0790059; 012; 244; 441)	СЖр2914 807	21.09.20
ИТОГО:					31,56			

Данный акт подтверждает списание медикаментов и их фактический расход.

Члены комиссии:

Рис. 8. Сформированный акт списания лекарственных препаратов на пациента

Fig. 8. Formed act of write-off of medicines for the patient

▼ Отделения

Для фильтрации данных - отметить отделения, нажать кнопку 'Обновить'

- ☐ 0444 Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для больных хир. профиля № 2(17-1)
- ☒ 620 Отделение кардиохирургии с хирургическим лечением сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции (рентгенохирургическими методами) (17-3)

Отделение, МНН + форма выпуска, Лекарственный препарат		Назначено	Списано	Акт	
Отделение кардиохирургии с хирургическим лечением сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции (рентгенохирургическими методами) (17-3)					
АМПИЦИЛЛИН+СУЛЬБАКТАМ_пор_1,5					
A002540	Сультасин 1,5г в/в, в/м фл.№1	флак	16	15	15
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА+КЛОПИДОГРЕЛ_табл					
A100887	#Коплавикс таб.п.п.о 100мг+75мг №28	табл	8	0	0
АЦЕТИЛЦИСТЕИН_0,6					
A002119	АЦЦ-лонг 600 мг N10 шипучие тб.	табл	8	0	0
A6000082	Ацетицистеин-Тева таб. шип. 600 мг №10	табл	0	8	8
ГЛИБЕНКЛАМИД+МЕТФОРМИН_2,5+400					
A002225	#Глибамет табл.п.о. 2,5 мг+400мг №40	табл	32	0	0
ДИКЛОФЕНАК_р-р_0,075					
A002256	Диклофенак 25 мг/мл 3мл N5	амп	10	0	0
МЕЧ000006963	Диклофенак, р-р для в/м введ. 25 мг/мл, амп., 3 мл, с нож. амп., № 10.	амп	0	10	10
КАЛИЯ ХЛОРИД_4%					
A002298	Калия хлорид конц.д/р-ра для инфузий 4% 10мл N10	амп	16	16	16
ЛИНАГЛИПТИН_табл_5					
A110187	#Тражента таб.5мг №30	табл	8	0	0
МАГНИЯ СУЛЬФАТ_р-р					
A002369	Магния сульфат р-р д/в/в введения 25% 10мл N10	амп	2	4	4
МЕТОПРОЛОЛ_табл_50					
A002623	Эгилек таблетки 50мг №60	табл	24	24	24

Рис. 9. Пример отчёта сравнения лекарственных препаратов (назначенных и выданных пациенту и списанных)
 Fig. 9. An example of a drug comparison report (prescribed and dispensed to a patient and written-off)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Участие авторов. Федоренко А. С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Бурбелло А. Т. — написание текста, редактирование рукописи; Латария Э. Л. — редакти-

рование, финальное утверждение рукописи; Гранатович О. В. — участие в корректировке модели, редактирование рукописи; Покладова М. В. — участие в разработке модели.

Participation of authors. Fedorenko AS — development of the model, analysis and interpretation of the results, writing the text; Burbello AT — writing the text, editing the manuscript; Lataria EL — editing, final approval of the manuscript; Granatovich OV — participation in the correction of the model, editing the manuscript; Pokladova MV — participation in the development of the model.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT The AUTHORS

Федоренко Анастасия Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: anastasiya.fedorenko@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-5274>

SPIN-код: 9708-1460

к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Бурбелло Александра Тимофеевна

e-mail: at-burbello@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4097-4267>

SPIN-код: 5890-0800

д. м. н., профессор, врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Латария Элгуджа Лаврентьевич

e-mail: Elgudzha.Latariya@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9569-8485>

SPIN-код: 7376-9672

к. м. н., доцент, проректор по клинической работе, главный врач ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гранатович Ольга Викторовна

e-mail: olga.granatovich@szgmu.ru

SPIN-код: 5007-7660

к. м. н., заместитель председателя комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Покладова Мария Викторовна

e-mail: Mariya.Pokladova@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-450X>

SPIN-код: 6474-9500

врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Fedorenko Anastasia S.

Corresponding author

e-mail: anastasiya.fedorenko@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-5274>

SPIN code: 9708-1460

Cand. Sci. Med., Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Clinical Pharmacology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Burbello Alexandra T.

e-mail: at-burbello@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4097-4267>

SPIN code: 5890-0800

Dr. Sci. (Med.), Professor, clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Lataria Elguja L.

e-mail: Elgudzha.Latariya@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9569-8485>

SPIN code: 7376-9672

Cand. Sci. Med., Associate Professor, Vice-Rector for Clinical Work, Chief Physician North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Granatovich Olga V.

e-mail: olga.granatovich@szgmu.ru

SPIN code: 5007-7660

Cand. Sci. Med., Deputy Chairman of the Health Committee of St. Petersburg, Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Pokladova Maria V.

e-mail: Mariya.Pokladova@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-450X>

SPIN code: 6474-9500

clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Зубов Е. В., Гатаутдинова Г. Ф., Гуляева О. В. Медицинские информационные системы: Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии», апрель 08, 2017, Пермь. [Zubov YV, Gatautdinova GF, Gulyayeva OV. Meditsinskiye informatsionnyye sistemy (Conference proceedings). Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye voprosy pediatrii», 2017 apr 08, Perm'. (In Russ).]. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29413421>. Ссылка активна на 25.02.2022.
2. Приказ Минздравсоцразвития № 364 от 28 апреля 2011 г. «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». [Order of the Ministry of Health and Social Development № 364 of 28 April, 2011 «Ob utverzhdenii Kontseptsii sozdaniya yedinoi gosudarstvennoy informatsionnoy sistemy v sfere zdravookhraneniya». (In Russ).]. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902276660>. Ссылка активна на 25.02.2022.
3. Щепин О. П., Медик В. А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для системы послевузовского профессионального образования врачей. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. [Schepin OP, Medik VA. Public health and health care: textbook for post-graduate education of physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ).].
4. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». [Order of the Ministry of Health № 1094n of November 24, 2021 «Ob utverzhdenii Poryadka naznacheniya lekarstvennykh preparatov, form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, Poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya, form blankov retseptov, soderzhashchikh naznachenie narkoticheskikh sredstv ili psikhotropnykh veshchestv, Poryadka ikh izgotovleniya, raspredeleniya, registratsii, ucheta i khraneniya, a takzhe Pravil oformleniya blankov retseptov, v tom chisle v forme ehlektronnykh dokumentov». (In Russ).]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111300115>. Ссылка активна на 25.02.2022.

21

Лет работы

230+

Исследований

220+

Публикаций

40

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

