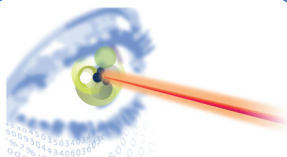


ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№2 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.	Фитилёв 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

NEISON (лаборатория Elpub)
Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 30.06.2022.
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: ООО «Издательство ОКИ»
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

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ожидаемый экономический эффект от включения
вакцинопрофилактики менингококковой инфекции
у детей первого года жизни в национальный календарь
профилактических прививок

Попович Л. Д., Вахрушева Д. А., Светличная С. В.4

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности
в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения

Лучинин А. С., Лянгузов А. В.13

Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE:
методологический подход

Журавков А. А., Колбин А. С.21

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Оценка рациона питания, вредных привычек
и психологического статуса у мужчин и женщин XXI века

Сергеева В. А., Липатова Т. Е., Чамкина К. С., Ходюшова А. В. 28

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ распределения больных
с диагнозом «немелкоклеточный рак лёгкого» (С33, 34)
по получаемой ими медицинской помощи

Юркова Ю. П., Мерабишвили В. М., Левченко Е. В.37

Фармакоэпидемиологический анализ влияния частоты назначения
гиполипидемической терапии на смертность от болезней системы
кровообращения в регионах Российской Федерации

Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю.45

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние

*Листратов А. И., Остроумова Т. М.,
Кочетков А. И., Остроумова О. Д.* 55

**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

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 30.06.2022
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partynyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing house OKI»

Published since 2001.

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

ISSN 2588-0519

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

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

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

Sites

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

Journals

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

WEB-portals

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-OKI.ru

Center for Pharmacoeconomics Research
Market Access Solutions
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK3

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Economic prognosis from vaccination against meningococcal infection
inclusion into the National calendar of prophylactic vaccines
in children of first age old

Popovich LD, Vakhrusheva DA, Svetlichnaya SV4

REAL-WORLD STUDIES

A logistic regression-based model to predict ICU mortality:
problems and solutions

Luchinin AS, Lyanguzov AV 13

External control during RWD/RWE research: a methodological approach

Zhuravkov AA, Kolbin AS 21

EPIDEMIOLOGY

Assessment of diet, bad habits and psychological status
in men and women of the XXI century

Sergeeva VA, Lipatova TE, Chamkina KS, Khodyushova AV 28

PHARMACOEPIDEMOLOGY

The analysis of healthcare resources in patients
with non-small cell lung cancer

Yurkova YP, Merabishvili VM, Levchenko EV 37

Pharmacoepidemiological analysis of the effect of hypolipidemic therapy
on cardiovascular mortality in the regions of the Russian Federation

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu 45

DRUGS SAFETY

Drug-induced intracerebral hemorrhage

Listratov AI, Ostroumova TM, Kochetkov AI, Ostroumova OD 55



Дорогие друзья!

В мае 2022 года произошли очень важные события. Два члена нашей редколлегии, Сычёв Д. А. и Хохлов А. Л., избраны действительными членами Российской академии наук. Мы от всей души поздравляем новоизбранных академиков со столь высокой оценкой их труда и желаем дальнейших успехов и новых достижений! И, конечно, избрание двух учёных — клинических фармакологов в РАН — это ещё и признание значимости специальности «клиническая фармакология», которой в этом году 5 мая исполнилось 25 лет. И, несмотря на свой молодой возраст, специальность, безусловно, заслужила авторитет среди коллег-медиков и доказала свою значимость. Без врача — клинического фармаколога уже сложно себе представить подбор эффективной и безопасной лекарственной терапии у сложных больных, разработку стандартов и рекомендаций, мониторинг безопасности применения лекарственных средств в реальной клинической практике и, конечно же, оценку экономических последствий фармакотерапии. Клинические фармакологи — на переднем крае борьбы с полипрагмазией, нерациональными лекарственными комбинациями, антибиотикорезистентностью.

Хочется верить, что и наш журнал внёс свой вклад в развитие службы клинической фармакологии в РФ. Позволю себе напомнить, что основатель журнала и первый его главный редактор, член-корреспондент РАН Ю. Б. Белоусов был первым главным внештатным специалистом МЗ РФ по клинической фармакологии и с трибуны журнала доносил до аудитории клинических фармакологов основные тренды в развитии специальности, прогнозировал новые векторы исследований, создавал методологическую основу для их проведения. Со страниц нашего издания читатели получали самую актуальную информацию об инновационных лекарственных разработках, профиле безопасности препаратов, результатах клинических, фармакоэпидемиологических и клинико-экономических исследований.

И в настоящее время редакционная политика по-прежнему направлена на донесение до широкой врачебной аудитории самой современной информации о новых, только разработанных лекарственных средствах, а также актуализацию представлений об уже достаточно давно применяющихся технологиях. Со страниц нашего издания мы стараемся донести самые последние данные о профиле безопасности и экономической эффективности используемых в реальной практике препаратов. Конечно, мы развиваемся вместе со специальностью и на страницах нашего издания обсуждаем и возможности использования информационных систем и в работе врача — клинического фармаколога, и при проведении различного рода исследований.

Коллеги, ещё раз поздравляю с замечательными событиями и желаю нам всем успехов и процветания!

*С уважением
Сергей Кенсаринович Зырянов,
главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»*

Ожидаемый экономический эффект от включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей первого года жизни в национальный календарь профилактических прививок

Попович Л. Д., Вахрушева Д. А., Светличная С. В.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

Аннотация. Менингококковая инфекция (МИ) является одной из самых тяжёлых по клиническим проявлениям и их последствиям. В современных условиях наиболее действенной мерой борьбы с тяжёлыми формами МИ является специфическая профилактика, способная снизить как заболеваемость, инвалидизацию, так и экономическое бремя заболевания. Целью работы является определение потенциальных выгод общества при введении в национальный календарь профилактических прививок (НКПП) вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной у детей в возрасте 9 и 12 месяцев. *Материалы и методы.* Построение имитационной динамической прогностической математической модели для расчётов эпидемиологических последствий включения вакцинопрофилактики МИ в НКПП. На основе модели проведены экономические расчёты. Учтены расходы на вакцинацию с учётом прогнозной численности детей в возрасте до 1 года, рассчитан монетарный эквивалент предотвращения экономического ущерба общества при включении в НКПП вакцинации детей в 9 и 12 месяцев. *Результаты.* Вакцинация снижает число смертельных исходов на 58–60 %. Наиболее заметное снижение смертности после вакцинации ожидается у детей до 5 лет. Соотнесение суммарных эпидемиологических выгод, выраженных в годах предотвращённых лет потерянной жизни, с прогнозной стоимостью статистического года жизни даёт следующие результаты: уже начиная с 1-го года вакцинации детей общество получит почти 6,5 млрд руб. монетарного выигрыша в метриках сохранённых лет жизни. Всего за 10 лет после вакцинации он может составить более 70 млрд руб. *Заключение.* Расходы на вакцинопрофилактику четырёхвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции детей первого года жизни при определённых условиях экономически оправданы в сопоставлении с монетарным эквивалентом общественного выигрыша от включения вакцинации против менингококковой инфекции в НКПП.

Ключевые слова: менингококковая инфекция; вакцинопрофилактика; экономическое бремя; моделирование

Для цитирования: Попович Л. Д., Вахрушева Д. А., Светличная С. В. Ожидаемый экономический эффект от включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей первого года жизни в национальный календарь профилактических прививок. *Качественная клиническая практика.* 2022;(2):4–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-4-12>

Поступила: 11 февраля 2022 г. **Принята:** 15 февраля 2022 г. **Опубликована:** 24 марта 2022 г.

Economic prognosis from vaccination against meningococcal infection inclusion into the National calendar of prophylactic vaccines in children of first age old

Popovich LD, Vakhrusheva DA, Svetlichnaya SV

National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russia

Abstract. Meningococcal infection (MI) is one of the severe illnesses by clinical manifestations and their consequences. Specific prophylaxis of severe MI forms is the most effective measure in the current conditions. It can lead to morbidity and disability reduction as well as and economic burden cut. *Aim.* Potential economic benefits of society finding in case of meningococcal polysaccharide conjugate vaccine to prevent MI caused by serogroups A, C, W, and Y into the National calendar of prophylactic vaccines (NCPV) for children 9- and 12-months age. *Material and methods.* The dynamic simulation mathematical model for epidemiological consequences of MI vaccines prophylaxis inclusion into NCPV was created. And economic calculations have been made based on this model also. Cost of vaccination based on prognosis of children amount in age before one year has been calculated, monetary equivalent of economic burden reduction in case of MI vaccines prophylaxis inclusion into NCPV was created. *Results.* Vaccination reduces mortality on 58–60 %, especially in children less than 5 years old. Correlation of the total epidemiological benefits expressed in years of prevented years of lost life with the projected cost of a statistical year of life gives the following results: starting from the 1st year of vaccination of children, society will receive almost 6.5 billion RUR monetary gain in metrics of life saved years. Monetary benefit on 10 years horizon could be as 70 billion RUR. *Conclusion.* Expenditures for meningococcal polysaccharide conjugate vaccine to prevent MI caused by serogroups A, C, W, and Y usage in case of inclusion into NCPV for children in 9- and 12-months (twice in the first year of life) are economic proved in frames of monetary equivalent of society gain in certain conditions.

Keywords: meningococcal infection; vaccines; economic burden; modelling

For citations:

Popovich LD, Vakhrusheva DA, Svetlichnaya SV. Economic prognosis from vaccination against meningococcal infection inclusion into the National calendar of prophylactic vaccines in children of first age old. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):4–12. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-4-12>

Received: February 11, 2022. **Accepted:** February 15, 2022. **Published:** March 24, 2022

Менингококковая инфекция является одной из самых тяжёлых по клиническим проявлениям и их последствиям. Проблема её распространения остаётся актуальной во всём мире, что связано с трудностями эпидемиологического надзора, лабораторного контроля, серологической разнородностью возбудителя, многообразием источников инфекции [1]. Характерной особенностью течения менингококковой инфекции является высокий риск развития критических состояний в первые часы её манифестации, что может сопровождаться смертельным исходом [2]. При этом состояние больных генерализованными формами менингококковой инфекции требует интенсивной терапии. У 10–20 % пациентов, перенесших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, ментального развития, эпилептический синдром и другие расстройства нервной системы, приводящие к снижению качества жизни и инвалидизации [3]. Всё вышесказанное сопровождается как высокими затратами системы здравоохранения в целом, так и расходами на оплату временной и стойкой утраты трудоспособности, потенциальным снижением вклада во внутренний валовой продукт и т. д. — иными словами, всем, что называется социально-экономическим бременем заболевания.

В современных условиях наиболее действенной мерой борьбы с тяжёлыми формами менингококковой инфекции является специфическая иммунизация [3]. Наличие современных высокоэффективных вакцин способно обеспечить надёжную профилактику менингококковой инфекции. Нынешняя ситуация с эффективным предупреждением менингита характеризуется, на наш взгляд, следующими особенностями:

1. Представлением о том, что специфическая иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей первого года жизни необходима [4].
2. В соответствии с национальным календарём профилактических прививок РФ (НКПП) иммунизация производится только по эпидемическим показаниям [5].
3. Пандемия коронавирусной инфекции нанесла тяжёлый удар по вакцинопрофилактике различных инфекций, отодвинув её на второй план, не стала исключением и менингококковая.
4. Кроме того, серьёзную проблему для создания эффективной системы предупреждения этой инфекции представляет тот факт, что зачастую недооценивается реальный уровень распространённости заболевания в популяции, особенно в старших возрастах.

Единичные исследования, проводимые с целью определить, насколько велика эта недооценка, дают большой разброс показателей [6, 7]. Отметим, что любая вакцинопрофилактика требует финансовых и людских затрат. Однако не менее важны её потенциальные гуманитарные и экономические выгоды, особенно при принятии управленческих решений. Понимание того, что бюджет есть «здесь и сейчас», а выгоды будут очевидны по прошествии продолжительного времени, требует нахождения той точки, в которой сойдутся оба государственных интереса: сохранение жизни и здоровья граждан, с одной стороны, и рациональное использование бюджетных средств — с другой. Именно поэтому в последнее время появляются работы, доказывающие возможность включения профилактики менингококковой инфекции в НКПП у детей первого года жизни, с экономической точки зрения [8]. Пандемия коронавируса не должна, по нашему мнению, отодвигать проблему включения профилактики менингококковой инфекции на второй план, поскольку наблюдаемая задержка в программе вакцинации в условиях сохраняющегося вирусного и бактериального воздействия может увеличить риск заболеваний, предотвращаемых с помощью вакцин [9]. В итоге это потребует в среднесрочной перспективе существенных дополнительных усилий для эффективного наверстывания упущенного.

Иммунопрофилактика вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной, показавшей свою высокую эффективность, входит в национальные календари прививок около 40 стран мира [10, 11].

Целью работы было определение потенциальных выгод общества при иммунизации с помощью вакцины для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной у всех детей в возрасте 9 и 12 месяцев в случае включения данного вида иммунопрофилактики в НКПП.

Материалы и методы / Materials and methods

Вид анализа: математическое моделирование для экономического сравнения текущей ситуации и расширения числа детей первого года жизни, получающих иммунопрофилактику вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной.

Для расчётов эпидемиологических последствий была построена имитационная динамическая прогностическая модель, в рамках которой проводилось сравнение потенциального эпидемиологического бремени.

Оценка эпидемиологической перспективы менингококковой инфекции проводилась в пятнадцатилетнем горизонте (условно принимался диапазон 2020–2035 годы) с учётом сложившейся в предыдущие годы динамики основных показателей её распространённости в общей популяции.

При создании модели оценки прогнозной эффективности расширения практики вакцинации против менингококковой инфекции детям в 9 и 12 месяцев были использованы следующие источники текущей статистической и прогнозной информации:

1. Сложившиеся в предыдущие годы тенденции динамики и основные показатели её распространённости в общей популяции — число заболевших и умерших от заболевания в половозрастном разрезе в конкретном году, по данным Роспотребнадзора [12]. При этом исходили из нашей экспертной оценки, что для населения в возрасте старше 7 лет уровень недооценки случаев заболевания менингококковой инфекцией относительно регистрируемых составляет 3,1 раза.
2. Сложившиеся в предыдущие годы тенденции динамики и основные показатели её распространённости в общей популяции — число заболевших и умерших от заболевания в половозрастном разрезе в конкретном году, по данным проекта «Глобальное бремя болезней» (GBD) [13].
3. Прогнозные значения уровней смертности в половозрастном разрезе в пятнадцатилетнем горизонте с 2020 по 2035 год — по данным проекта «Глобальное бремя болезней» [14].
4. Динамика изменения напряжённости постпрививочного иммунитета после вакцинации, который составляет 82 % в первый год, 80 % — во второй год, 71 % — в третий и четвёртый годы, 59 % — в пятый год после вакцинации [15].
5. Прогнозные значения численности детей в возрасте от 0 до 5 лет в пятнадцатилетнем горизонте с 2020 по 2035 годы, по данным Росстата [16].
6. Прогнозные значения коэффициента инфляции в период с 2025 до 2035 года, по данным Министерства экономического развития [17].

В качестве входных параметров модели проводились расчёты:

1. Число лет жизни, потерянных в среднем в популяции в связи с преждевременной смертно-

стью от менингококковой инфекции. С этой целью число лет жизни, потерянных в связи со смертностью от заболевания в 2019 году, делилось на число случаев смерти. В результате была получена величина 41,97 года.

2. Число лет жизни, потерянных в среднем в популяции в связи с заболеваемостью менингококковой инфекцией. С этой целью число лет жизни, потерянных в связи с заболеваниями в 2019 году, делилось на число случаев заболевания из данных официальной статистики. Такой подход позволял учесть общие потери общества от инфекции с учётом недооценки выявления заболевания. В результате была получена величина 2,94 года.
3. Структура официально зарегистрированных случаев смерти и возрастная структура заболеваемости в РФ, полученные из данных РПН в 2018 и 2019 годах, экстраполировались на потенциальные показатели прогноза заболеваемости и смертности до 2035 года, представленные в базе данных GBD. Это делалось путём прогнозирования общего (суммарного) числа соответствующих случаев на основании прогнозных годовых коэффициентов изменения, указанных в GBD, с дальнейшим структурированием в полученной ранее возрастной пропорции. Так получалась прогнозная по возрасту структура числа смертей и болезни в ситуации без расширения практики вакцинирования.
4. Для каждого года прогнозного периода рассчитывалась средняя стоимость статистического года жизни, которая оценивалась как душевая величина всех социально ориентированных расходов в определённый год. Этот параметр рассчитывался на основе данных об исполнении консолидированного бюджета Российской Федерации, представленных Казначейством РФ [18]. Проведённые расчёты показали, что в 2019 году эта величина составила 485 тыс. руб., в 2020 году она увеличилась до 516,3 тыс. руб. Пересчёт с учётом ожидаемого уровня инфляции позволил получить для 2021 года значение 642,63 тыс. руб. Было сделано предположение о том, что темп роста социальных расходов в период до 2025 года превысит базовый прогноз Минэкономразвития [17] и составит 4,3 %. После 2024 года уровень инфляции был принят на уровне 4 % и оставлен таким ещё в течение 42 лет после 2035 года.
5. Расходы на вакцинацию рассчитывались как произведение стоимости рассматриваемой вакцины и 95 % прогнозной численности детей в возрасте до 1 года. Полученная величина удваивалась с учётом необходимости применения вакцины в возрасте 9 и 12 месяцев.

Нулевая гипотеза: 100%-ная вакцинация детей в возрасте 9 и 12 месяцев конъюгированной четырёхвалентной вакциной позволит предотвратить смертность от менингококковой инфекции.

Число предотвращённых случаев заболевания рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧЧ}_j = \sum_{i=0, j=2020}^{i=5, j=2035} K_i * P_j - i * \text{Ч}_j - i$$

(формула 1),

где ЧЧ_j — потенциальное число человек, у которых будет выработан поствакцинальный иммунитет и которые не заболеют в j -м году ($j=2020...2035$);

Ч_j — прогнозное значение численности населения соответствующего возраста в j -м году ($j=2020...2035$);

K_i — клиническая эффективность вакцинации на i -м году;

P_j — охват вакцинацией в j -м году ($j=2020...2035$).

НН_j^i — новые случаи заболевания при изменённой схеме вакцинации в j -м году ($j=2020...2035$) в i -м возрасте:

$$\text{НН}_j^i = \text{Н}_j^i * \frac{\text{Ч}_j^i - \text{ЧЧ}_j^i}{\text{Ч}_j^i} - 13,2\% * \text{Н}_j^i$$

(формула 2),

где Н_j^i — потенциальное число заболеваний при текущей схеме вакцинации в j -м году ($j=2020...2035$) в i -м возрасте;

ЧЧ_j^i — потенциальное число человек, у которых будет выработан поствакцинальный иммунитет и которые не заболеют в j -м году ($j=2020...2035$) в i -м возрасте;

Ч_j^i — прогнозное значение численности населения соответствующего возраста в j -м году ($j=2020...2035$) в i -м возрасте.

Алгоритм расчётов состоял из нескольких этапов, представленных в виде блок-схемы на рисунке 1.

Затем из прогнозной возрастной численности населения в соответствующем году вычитали число потенциально приобретших поствакцинальный иммунитет с учётом его годового снижения. В отношении оставшегося населения предполагали, что его ежегодная повозрастная заболеваемость соответствует заболеваемости при текущей схеме вакцинации. С учётом всех перечисленных факторов влияния прогнозировали ежегодную заболеваемость менингококковой инфекцией в разных возрастных группах. Прогноз ежегодного числа смертей в связи с заболеваемостью менингитом при каждом сценарии делался с использованием зависимостей, лежащих в основе расчётов проекта «Глобальное бремя болезней».

На основе полученных эпидемиологических показателей проводился расчёт монетарного эквивалента экономического ущерба и оценивалась вели-

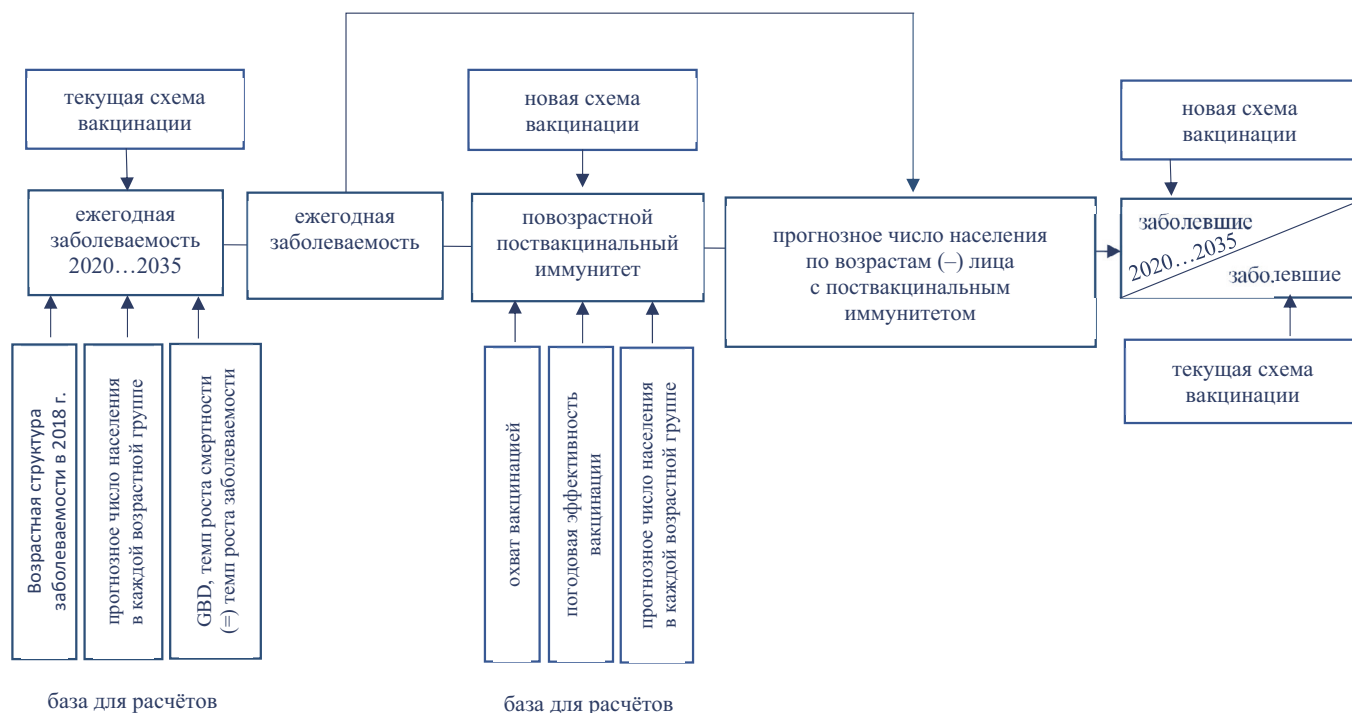


Рис. 1. Схема расчёта прогнозного эпидемиологического бремени менингококковой инфекции
Fig. 1. Scheme for epidemiological prognosis of meningococcal infection

чина его предотвращения при включении в НКПП вакцинации детей в 9 и 12 месяцев. С этой целью использовали расчётную величину средней стоимости статистического года жизни с учётом актуальных и прогнозируемых экономических параметров [17].

При расчёте предотвращённых потерь исходили из предположения, что после вакцинации (с учётом длительности иммунитета и скорректированной заболеваемости в возрастной когорте после иммунизации) потенциальная продолжительность жизни будет аналогична предполагаемому среднему возрасту дожития для данной возрастной когорты [16].

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В результате проведённых расчётов, экстраполируя прогнозные данные проекта «Глобальное бремя болезней» для условий Российской Федерации и учитывая недооценку случаев болезни в 3,1 раза в возрасте старше 6 лет, можно ожидать, что при сохранении сложившегося алгоритма вакцинации прогноз клинических случаев менингококковой инфекции будет следующим (табл. 1).

При этом включение в НКПП вакцинации детей в 9 и 12 месяцев приведёт к уменьшению прогнозируемого числа клинических случаев заболевания (табл. 2).

Таблица 1

Прогноз случаев менингококковой инфекции при действующем НКПП
(базовый сценарий)

Table 1

Prognosis of meningococcal infection cases based on the current National calendar of vaccination (baseline scenario)

Год после вакцинации / возраст (лет) Year after vaccination / age (years)	1-й год 1-st	2-й год 2-d	3-й год 3-d	4-й год 4-th	5-й год 5-th	6-й год 6-th	7-й год 7-th	8-й год 8-th	9-й год 9-th	10-й год 10-th
0–1	116	125	119	113	108	103	98	93	89	86
2	192	207	197	188	179	170	162	155	148	142
3	43	46	40	38	38	37	35	33	32	31
4	43	47	45	40	38	38	36	34	33	32
5	43	47	46	45	40	38	37	35	33	32
6	43	46	46	46	45	40	38	36	35	33
7	49	54	50	46	43	40	34	31	30	28
8	46	51	50	46	43	41	38	32	30	29
9	46	48	47	46	43	41	39	36	32	30
10	46	48	44	44	43	40	39	37	35	31
11	43	48	45	41	41	40	38	37	36	35
12	40	45	44	41	38	38	38	37	36	35
13	40	42	42	41	38	36	36	37	36	35
14	40	42	39	39	38	36	34	35	36	35
15	44	47	44	42	42	40	37	34	34	34
16	43	47	44	42	39	38	37	35	32	32
17	40	45	44	42	39	35	35	35	33	30
18	17	16	17	17	17	17	16	17	17	17
19	16	16	16	17	17	17	16	16	16	17
20	16	16	16	16	17	17	16	16	15	16
21	16	16	15	16	16	16	16	16	15	15
22	17	16	16	15	16	15	16	16	16	15
23+	1 321	1 303	1 268	1 250	1 233	1 203	1 154	1 115	1 085	1 067
ВСЕГО	3 543	3 572	3 462	3 388	3 320	3 223	3 090	2 982	2 894	2 835

Примечание: за 1-й год взяты официальные данные по количеству заболеваний в 2019 г.

Note: for the 1st year, official data on the number of diseases in 2019 were taken.

Таблица 2

Прогноз случаев менингококковой инфекции при включении в НКПП вакцины для профилактики менингококковых инфекций серогрупп A, C, W, Y, полисахаридной, конъюгированной для детей в возрасте 9–12 месяцев

Table 2

Case-prognosis of meningococcal infection after inclusion of meningococcal conjugate vaccine for serogroups A, C, W, and Y into the National calendar of vaccination for children 9–12 months old

Год после вакцинации / возраст (лет) Year after vaccination / age (years)	1-й год 1-st	2-й год 2-d	3-й год 3-d	4-й год 4-th	5-й год 5-th	6-й год 6-th	7-й год 7-th	8-й год 8-th	9-й год 9-th	10-й год 10-th
0–1	26	26	25	22	24	19	21	21	20	19
2	192	136	70	64	62	59	53	50	50	49
3	43	46	17	16	14	12	13	11	11	11
4	43	47	45	17	16	16	13	13	12	12
5	43	47	46	45	20	20	20	19	17	15
6	43	46	46	46	45	40	38	36	35	33
7	49	54	50	46	43	40	34	31	30	28
8	46	51	50	46	43	41	38	32	30	29
9	46	48	47	46	43	41	39	36	32	30
10	46	48	44	44	43	40	39	37	35	31
11	43	48	45	41	41	40	38	37	36	35
12	40	45	44	41	38	38	38	37	36	35
13	40	42	42	41	38	36	36	37	36	35
14	40	42	39	39	38	36	34	35	36	35
15	44	47	44	42	42	40	37	34	34	34
16	43	47	44	42	39	38	37	35	32	32
17	40	45	44	42	39	35	35	35	33	30
18	17	16	17	17	17	17	16	17	17	17
19	16	16	16	17	17	17	16	16	16	17
20	16	16	16	16	17	17	16	16	15	16
21	16	16	15	16	16	16	16	16	15	15
22	17	16	16	15	16	15	16	16	16	15
23+	1 321	1 303	1 268	1 250	1 233	1 203	1 154	1 115	1 085	1 067
ВСЕГО	2 269	2 247	2 089	2 008	1 943	1 877	1 797	1 731	1 677	1 640

В таблице 3 представлены расчётные данные о случаях смерти от менингококковой инфекции при сохранении текущей практики вакцинации и при включении вакцинопрофилактики в НКПП. Очевидно, что она существенным образом снижает вероятность смертельного исхода. В среднем по всей популяции в течение 10 лет после вакцинации рассчитано снижение смертности от менингококковой инфекции на 56 %. При дальнейших расчётах прогнозные показатели снижения числа летальных исходов выходят на плато и колеблются в пределах 58–60 % в течение горизонта моделирования, что свидетельствует о высокой эффективности вакцинопрофилактики в детском возрасте. Наиболее заметное потенциальное снижение

смертности от менингококковой инфекции наблюдается в нескольких возрастных группах: у детей младше 5 лет и у подростков-взрослых в возрасте 15–49 лет, т. е. практически у лиц трудоспособного возраста.

Эти смоделированные данные совпадают с реальными результатами, полученными в других странах [19]. Предотвращение заболевания менингококковой инфекцией, тяжёлых её случаев, как и смертельных исходов, осуществлённое рассматриваемой вакциной у детей первого года жизни, в течение первых 5 лет обеспечило снижение общей заболеваемости на 53 % (с 0,8 до 0,38 случая на 100 тыс.) у всего населения, а у детей первого года жизни на 65 % (с 17 до 6 случаев на 100 тыс.) [19].

Таблица 3

**Прогноз потенциального сохранения жизни при вакцинации детей
от менингококковой инфекции в Российской Федерации**

Table 3

Life-save prognosis due to vaccination of children against meningococcal infection in the Russian Federation

Годы после вакцинации / Year after vaccination	Всё население / All population	Возраст младше 5 лет / Age less 5 years	Возраст 5–14 лет / Age 5–14 years	Возраст 15–49 лет / Age 15–49 years	Возраст 50–69 лет / Age 50–69 years	Возраст 70 лет и старше / Age 70+ years
1	187 / 91	28 / 23	5 / 3	68 / 31	74 / 29	12 / 5
2	178 / 93	26 / 17	5 / 3	66 / 30	70 / 28	12 / 5
3	169 / 75	23 / 12	4 / 3	63 / 29	67 / 26	11 / 5
4	161 / 70	22 / 10	4 / 3	61 / 28	64 / 25	11 / 4
5	154 / 66	20 / 8	4 / 3	58 / 26	61 / 24	10 / 4
6	146 / 62	19 / 7	4 / 3	56 / 25	59 / 23	9 / 4
7	139 / 59	17 / 7	4 / 2	53 / 24	56 / 22	9 / 4
8	133 / 56	16 / 6	3 / 2	51 / 23	54 / 21	8 / 4
9	127 / 54	14 / 6	3 / 2	49 / 22	52 / 20	8 / 4
10	122 / 52	13 / 5	3 / 2	47 / 21	50 / 20	8 / 3

Примечания: в числителе — количество смертельных исходов при менингококковой инфекции при текущем варианте вакцинации, в знаменателе — при включении вакцины против менингококковой инфекции в календарь прививок. За 1-й год взяты официальные данные по количеству смертей в 2019 г.

Notes: in the numerator — the number of deaths in meningococcal infection with the current version of vaccination, in the denominator — when the vaccine against meningococcal infection is included in the vaccination calendar. For the 1st year, official data on the number of deaths in 2019 were taken.

Таблица 4

Монетарный эквивалент потенциальных выгод при включении вакцинации от менингококковой инфекции в НКПП

Table 4

Monetary equivalent of the potential benefits due to vaccination against meningococcal infection inclusion into calendar

Годы / Years	Потенциальный выигрыш в эквиваленте стоимости лет жизни от предотвращённых случаев болезни (млн руб.) / Potential gain in the equivalent of the cost of years of life from prevented cases of the disease (million rubles)	Потенциальный выигрыш в эквиваленте стоимости лет жизни от предотвращённых случаев смерти (млн руб.) / Potential gain in the equivalent of the cost of years of life from prevented deaths (million rubles)	Общий монетарный выигрыш общества в метриках сохранённых лет жизни из-за предотвращённой смерти и болезни (млн руб.) / The total monetary gain of the society in the metrics of saved years of life due to prevented death and illness (million rubles)	Прогнозная численность вакцинируемых детей (9 и 12 мес.) при 95%- ном охвате от их числа / The prognosis amount of vaccinated children (9 and 12 months) with 95 % coverage
1	152,187	6 289,279	6 441,466	1 533 253
2	318,588	6 505,679	6 824,268	1 506 437
3	490,289	6 756,131	7 246,421	1 357 080
4	545,030	6 794,876	7 339,906	1 338 063
5	579,424	6 799,370	7 378,794	1 291 259
6	585,550	6 746,890	7 332,339	1 224 071
7	583,844	6 693,516	7 277,360	1 184 346
8	582,754	6 652,244	7 234,999	1 142 937
9	578,898	6 621,642	7 200,541	1 127 842
10	576,361	6 611,823	7 188,184	1 121 011

Примечание: за 1-й год взяты данные за 2019 г.

Note: For the 1-st year data for 2019 y were taken.

Полученные показатели могут быть выражены в метриках лет потерянной жизни в соответствии с ранее рассчитанными величинами (41,97 года для случая смерти и 2,94 года для случая болезни). Соотнесение суммарных эпидемиологических выгод, выраженных в годах предотвращённых лет потерянной жизни, с прогнозной стоимостью статистического года жизни даёт следующие результаты: уже начиная с 1-го года вакцинации детей общество получает почти 6,5 млрд монетарного выигрыша в метриках сохранённых лет жизни. А всего за 10 лет после вакцинации он, по нашим расчётам, должен составить более 70 млрд руб.

Сопоставление прогнозной численности детей в возрасте до 1 года (оптимистичный сценарий) и стоимости вакцины для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, конъюгированной показывает, что паритет затрат на вакцинацию и общественных выгод может быть достигнут при внедрении вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции начиная с охвата 68,7 % и постепенном достижении полного покрытия когорты и сохранения его на протяжении остального прогнозного периода.

Проведённые модельные расчёты показывают, что потенциальные эпидемиологические и экономические выгоды включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в НКПП весьма существенны. Нами ранее показано, что двукратная вакцинация детей в возрасте до 12 месяцев в сравнении с её отсутствием в текущей практике окажет наибольшее влияние на снижение прогнозируемого числа клинических случаев заболевания именно в этой возрастной когорте и составит 89 % в горизонте пятнадцати лет. Не меньший эффект ожидается и в возрастных когортах 1–2 года (-84,5 %) и 3–6 лет (-73,6 %) [8]. С учётом того, что доля детей от 0 до 6 лет в структуре заболевших составляет 49,8 %, а риск летального исхода тем выше, чем меньше возраст заболевшего ребёнка, вакцинацию детей до года следует считать решением задачи по снижению частоты случаев генерализованной менингококковой инфекции и улучшением эпидемиологической безопасности страны.

Выводы / Conclusions:

1. Созданная модель позволяет прогнозировать динамику заболеваемости и смертности при менингококковой инфекции с временным горизонтом не менее 10 лет при сохраняющейся методике иммунопрофилактики и при расши-

рении НКПП в целях иммунизации детей первого года жизни четырёхвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции.

2. Расходы на вакцинопрофилактику четырёхвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции у детей первого года жизни при определённых условиях становятся экономически оправданными в сопоставлении с монетарным эквивалентом общественного выигрыша, получаемого от включения прививки в НКПП.
3. Возможная величина общественного выигрыша от вакцинации детей первого года жизни может превысить 70 млрд руб.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Принятый для расчётов прогноз численности детей до 1 года, а также принятые допущения относительно уровня инфляции и сохранения структуры социально ориентированных расходов могут измениться с течением времени. Учитывая тенденцию нарастания социальных расходов в последние годы и снижение рождаемости, можно предположить, что смещение будет происходить в сторону увеличения выгод от предотвращаемых потерь лет жизни. Тем самым уже в ближайшие годы оценка условного «возврата на инвестиции» при включении вакцинации от МИ в НКПП может оказаться более существенной, чем представлена в этой работе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Исследование выполнено при поддержке АО «Санофи Россия» в 2021 г, при этом получены независимые результаты.

Conflict of interests. This work has been made by Sanofi Russia support, independent results were received.

Участие авторов. Попович Л. Д. — концепция исследования, написание рукописи, редактирование; Вахрушева Д. А. — сбор материала, обработка данных, моделирование; Светличная С. В. — сбор материала, обработка материала, анализ, моделирование.

Participation of authors. Popovich LD — conception of study, manuscript writing and editing; Vakhruшева DA — collection and data processing, modelling; Svetlichnaya SV — collection, analysis and data processing, modelling.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT the AUTHORS**Попович Лариса Дмитриевна****Автор, ответственный за переписку**

e-mail: popovichld@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>к. б. н., директор Института экономики здравоохранения
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский универ-
ситет «Высшая школа экономики», Москва, Россия**Вахрушева Дарья Александровна**эксперт Института экономики здравоохранения ФГАОУ
ВО «Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики», Москва, Россия**Светличная Светлана Валентиновна**главный эксперт Института экономики здравоохранения
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский универ-
ситет «Высшая школа экономики», Москва, Россия**Popovich Larissa D.****Corresponding author**

e-mail: popovichld@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>PhD Biological Sci., Head of Institute of Health Care
Economics in the National Research University “Higher
Scholl of Economics”, Moscow, Russia**Vakhrusheva Darya A.**Expert of Institute of Health Care Economics in the National
Research University “Higher Scholl of Economics”, Moscow,
Russia**Svetlichnaya Svetlana V.**Chief expert of Institute of Health Care Economics in
the National Research University “Higher Scholl of
Economics”, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Caugant DA, Brynildsrud OB. Neisseria meningitidis: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(2):84–96. doi: 10.1038/s41579-019-0282-6
2. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81(4):483–98. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079
3. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. и др. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей. *Федеральные клинические рекомендации*. – М., 2017. – 21 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK et al. Immunoprofilaktika meningokokkovoy infektsii u detey. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow, 2017. (In Russ).].
4. Рудакова А. В., Вильниц А. А., Харит С. М., Лобзин Ю. В. Фармако-экономические аспекты вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в РФ. *Журнал инфектологии*. 2021;13(4): 113–20. [Rudakova AV, Vilnits AA, Kharit SM, Lobzin YuV. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation. *J Infect*. 2021;13(4):113–20. (In Russ).]. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-113-120
5. Приказ Минздрава России № 112-н от 06.12.2021 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 112-n dated 06.12.2021 “On the approval of the National calendar of preventive vaccinations, the calendar of vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations”. (In Russ).]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070>. Ссылка активна на 10.02.2022.
6. Gómez JA, Malbrán PW, Vidal G et al. Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e311. doi: 10.1017/S0950268819002024
7. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>. Ссылка активна на 15.02.2022.
8. Брико Н. И., Волкова О. И., Королева И. С. и др. Оценка потенциальных выгод вакцинации против менингококковой инфекции детей в 9 и 12 месяцев с использованием прогностической математической модели. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(5):84–92. [Briko NI, Volkova OI, Korolyova IS et al. Estimation of the Potential Benefits of Meningococcal Vaccination in Children at 9 and 12 Months of Age Using a Predictive Mathematical Model. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):84–92. (In Russ).]. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-84-92
9. Cohen R, Ashman M, Taha MK et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418–23. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.004
10. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1–41. doi: 10.15585/mmwr.mm6909a1
11. Álvarez G, Cilleruelo O, Álvarez J et al.; Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2020 recommendations. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(1):52.e1–52.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.10.007
12. Данные учётной и отчётной документации Роспотребнадзора за 2011–2019 гг. (форма федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», годовая). [Data of accounting and reporting documentation of Rospotrebnadzor for 2011–2019 (Federal statistical observation Form No. 2 “Information on infectious and parasitic diseases”, annual). (In Russ).]. Доступно по: <https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/>. Ссылка активна на 22.01.2022.
13. Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019; a GBD 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
14. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality Forecasts 2016–2040. Доступно по: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/global-life-expectancy-all-cause-mortality-and-cause-specific-mortality-forecasts-2016-2040>. Ссылка активна на 21.11.2021.
15. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-2):1–28.
16. Федеральная служба государственной статистики. [The Federal Statistical Service. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 22.11.2021.
17. Минэкономразвития России. О прогнозе долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2036 года (Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2036 года Минэкономразвития России (базовый сценарий)). [The Ministry of Economic Development of Russia. On the forecast of long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2036 (Forecast of socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2036 by the Ministry of Economic Development of Russia (baseline scenario)). (In Russ).]. Доступно по: <http://old.economy.gov.ru/minrec/about/structure/depmacro/201828113>. Ссылка активна на 22.11.2021.
18. Казначейство России. [Treasury of Russia. (In Russ).]. Доступно по: <https://roskazna.gov.ru/ispolnenie-byudzheta/>. Ссылка активна на 23.11.2021.
19. Graña MG, Cavada G, Vazquez M et al. Modeling the public health impact of different meningococcal vaccination strategies with 4CMenB and MenACWY versus the current toddler MenACWY. *National Immunization Program in Chile. Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5603–13. doi: 10.1080/21645515.2021.1996808

Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения

Лучинин А. С., Лянгузов А. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России), Киров, Россия

Аннотация. Летальность в отделении интенсивной терапии является одной из важнейших метрик качества медицинской помощи. Цель исследования — создание модели прогноза летальности для пациентов с заболеваниями крови с использованием метода логистической регрессии и описание условий его применения при анализе данных. В исследование включили 202 пациента в возрасте от 19 до 82 лет (медиана — 57 лет), из них — 112 (55 %) мужчин и 90 (45 %) женщин. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R (версия 3.4.2). Вероятность смерти в отделении интенсивной терапии равнялась 33 % (67 из 202 пациентов), шансы — 0,496 (67/135). Согласно полученной модели снижение уровня тромбоцитов у пациента в 2 раза повышает шансы смерти в отделении интенсивной терапии на 31 %, или в 1,3 раза, снижение уровня общего белка в 2 раза — увеличивает шансы смерти в 11 раз, а любое нарушение сознания по шкале Глазго — почти в 20 раз при условии, что остальные переменные не изменяются. Чувствительность модели равнялась 82,3 %, специфичность — 80 %, точность — 81,6 % (95 % ДИ 67,9–91,2 %). Общая точность модели оказалась выше существующих шкал прогноза летальности qSOFA и MEWS, несмотря на простой метод анализа данных. Исследования в данной области необходимо продолжать.

Ключевые слова: летальность; прогноз; логистическая регрессия

Для цитирования:

Лучинин А. С., Лянгузов А. В. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):13–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20>

Поступила: 12 мая 2022 г. **Принята:** 15 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

A logistic regression-based model to predict ICU mortality: problems and solutions

Luchinin AS, Lyanguzov AV

The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT), Kirov, Russia

Abstract. The ICU department's mortality rate is one of the most important indicators of quality of care. Based on real clinical data, we attempted to build a prognostic model for patients with blood diseases in the ICU with using of the logistic regression method. The study included 202 patients in total. The median age was 57 (19–82) years. There were 112 (55 %) males and 90 (45 %) females. The statistical analysis was performed by using R software, version 3.4.2. The absolute risk of death (mortality rate) was 67 from 202 (33 %), odds — 0.496. The odds of death in ICU grow up to ~20 times if the patient has a Glasgow score of less than 15. Also, the odds of death increase by 1.3 and 11 times of PLT, or serum total protein level decreases by 2 times accordingly. Our model for “high-risk of death” detection classified patients in the test dataset with 0.816 accuracy (95 % CI 0.679–0.912), with sensitivity 0.823, and specificity 0.80. Despite the simple method for data analysis, we got a pretty accurate model of mortality prognosis with efficacy more than qSOFA and MEWS scales. Research in this area should continue.

Keywords: mortality; prognosis; logistic regression

For citations:

Luchinin AS, Lyanguzov AV. A logistic regression-based model to predict ICU mortality: problems and solutions. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):13–20. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20>

Received: May 12, 2022. **Accepted:** May 15, 2022. **Published:** June 24, 2022

Летальность — статистический показатель, необходимый для анализа деятельности каждого учреждения здравоохранения, но её прогноз — сложная техническая задача [1–3]. Летальность в отделении интенсивной терапии (ОИТ) является одной из важнейших метрик качества медицинской помощи. Воз-

можность точного прогнозирования летальности пациентов в ОИТ позволит повысить эффективность планирования административно-организационных, санитарно-эпидемиологических и лечебно-диагностических мероприятий. Нами разработана собственная прогностическая модель для пациентов

с заболеваниями крови, наблюдавшихся в ОИТ в период 2018–2021 гг. Для построения прогностической модели применён один из наиболее распространённых методов анализа данных — логистическая регрессия (ЛР), которая используется для описания взаимосвязей между переменными. Идея метода ЛР заключается в том, что условное пространство исходных значений зависимой переменной разделяется границей на две и более соответствующих классам области посредством математического метода максимального правдоподобия — данные разделяются с наибольшей вероятностью принадлежности исходного значения к определённому классу [4]. В нашем исследовании зависимой переменной являлась летальность в ОИТ, принимавшая два возможных категориальных значения: «да» или «нет». В случае прогнозирования двойного исхода ЛР называется биномиальной или бинарной.

В классическом виде уравнение ЛР представляет собой логит-функцию (натуральный логарифм отношения шансов (ОШ) изучаемого исхода):

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1 X,$$

где p — вероятность прогнозируемого события;
 b_0 (интерсепт) — натуральный логарифм шансов исхода при условии нулевых значений всех независимых количественных переменных и/или начальной градации всех категориальных переменных;
 b_1 — коэффициент регрессии для предиктора X (натуральный логарифм отношения шансов для данной независимой переменной).
 Число слагаемых коэффициентов регрессии равно числу независимых переменных.

Цель исследования / Aim

Создание модели прогнозирования летальности в ОИТ пациентов с онкогематологическими заболеваниями на основе ЛР.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование включили 202 пациента в возрасте от 19 до 82 лет (медиана — 57 лет), из них — 112 (55 %) мужчин и 90 (45 %) женщин. Показанием для госпитализации в ОИТ послужило тяжёлое состояние больных, связанное с инфекционными осложнениями, прогрессией заболевания или серьёзными побочными эффектами химиотерапии. Острый миелоидный лейкоз диагностировали у 82 пациентов, неходжкинские лимфомы и хронический лимфолейкоз — у 48, множественную миелому — у 24, острый лимфобластный лейкоз — у 18, лимфому Ходжкина — у 10, миелодиспластический синдром — у 12, хронические миелопролиферативные заболева-

ния — у 6, апластическую анемию — у 1 и солидное злокачественное новообразование — у 1 больного.

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R (версия 4.1.2), библиотеки: missForest, glmnet, caret, MASS, DAAG, ResourceSelection, pROC.

Результаты / Results

1. Подготовка данных к анализу

Для создания модели ЛР следует проверить и выполнить ряд условий (допущений). Частично это проводилось на этапе подготовки данных к анализу, частично — в процессе и после построения модели. Все независимые переменные (предикторы, всего 21) разделили на два типа: количественные (возраст, температура тела, частота дыхания (ЧД), систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, среднее АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), количество баллов по шкале Глазго, уровень гемоглобина, число тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови, концентрация креатинина, С-реактивного белка (СРБ), общего белка, альбумина, общего билирубина и прокальцитонина в биохимическом анализе крови) и категориальные (пол, наличие инотропной поддержки катехоламинами, гипоксемия по данным парциального давления кислорода в крови или сатурации, бактериемия), их характеристика представлена в табл. 1. Значения предикторов получены в интервале ± 2 дня от даты поступления в ОИТ.

Все категориальные переменные являлись бинарными, то есть имели только 2 возможных значения. Несмотря на то что современные статистические программы могут работать с категориальными переменными с более чем двумя значениями, рекомендуется их трансформация в фиктивные (dummy) переменные. Фиктивные переменные представляют собой категории предикторов, записанные в бинарном виде (1/0), их число равно $n-1$, где n — количество исходных категорий [5, 6]. Например, переменная пол, имеющая только два значения: «мужской» и «женский», — может быть трансформирована в фиктивную переменную «Пол мужской» со значениями 1 и 0, где 1 — мужчины, 0 — женщины. Перед проведением анализа все категориальные переменные в нашем исследовании были преобразованы подобным образом.

Другим методом трансформации данных является искусственное создание категориальной переменной из количественной и вместо неё. Такое преобразование не является обязательным и обычно выполняется для удобства последующей интерпретации созданной модели. Трансформация имеет эмпирический характер, то есть решение о способе преобразования принимает исследователь, основываясь на знаниях своей предметной области. В качестве вспомогатель-

Характеристика предикторов

Таблица 1

Table 1

Description of predictors

Предиктор / Predictor	Значение / Value ¹
Мужской пол	112 (55 %)
Женский пол	90 (45 %)
Возраст, лет	57 (19–82)
Температура тела, С°	37,0 (34,0–39,4)
Частота дыхания (ЧД), в мин.	22 (12–50)
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (51–175)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (25–100)
Среднее АД, мм рт. ст.	86 (41–123)
Частота сердечных сокращений (ЧСС), в мин.	95 (55–170)
Инотропная поддержка катехоламинами (Да/Нет)	21 (10 %)
Гипоксемия (Да/Нет)	85 (42 %)
Уровень сознания по шкале Глазго <15 баллов	15 (3–15)
Гемоглобин в крови, г/л	81 (74–94)
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л	1,2 (0–703)
Тромбоциты в крови, 10 ⁹ /л	31 (1–807)
Креатинин крови, мкмоль/л	80 (36–471)
С-реактивный белок, г/л	0,116 (0–0,682)
Общий белок крови, г/л	59,5 (34,5–137)
Альбумин крови, г/л	33 (16,1–53,7)
Общий билирубин крови, мкмоль/л	12,6 (2,9–280,2)
Прокальцитонин крови, нг/мл	0,459 (0,019–125,52)
Бактериemia (Да/Нет)	40 (20 %)

Примечание: ¹ Количество пациентов (%) для категориальных переменных; медиана (минимум, максимум) для количественных переменных.

Note: ¹ Number of patients (%) for categorical variables; median (minimum, maximum) for quantitative variables.

ных могут быть использованы методы описательной статистики, например за межкатегориальный порог принимается медиана. В нашем исследовании категориальную трансформацию выполнили для шкалы комы Глазго, которая представлена в количественном виде в баллах от 3 до 15 (медиана 15). Новая бинарная переменная получила два значения: 1 и 0, где 0 — пациенты с уровнем сознания по шкале Глазго 15 баллов, 1 — менее 15 баллов.

Важным допущением к использованию ЛР, как и других методов многофакторного анализа, является размер выборки. Недостаточное количество наблюдений и событий понижает мощность статистического теста и увеличивает ошибки прогнозирования [7]. Эмпирический подход не даёт однознач-

ного ответа о требуемом количестве событий (Events Per Predictor) — от 10 до 50 для каждого предиктора [8, 9]. Существуют способы с использованием формул, например $E=10 \cdot k/P$ и $E=100+50k$, где E — общее число событий, k — количество независимых переменных, P — частота изучаемого события [10, 11]. В случае недостаточного числа событий следует сокращать количество предикторов, используя различные методы их выбора и/или снижения размерности, или отказаться от построения моделей прогноза [12, 13]. При исходном числе независимых переменных в нашем исследовании ($k=21$) количество умерших для построения модели в зависимости от эмпирического подхода должно составлять от 210 до 1150. В связи с этим количество предикторов сократили разными способами, описанными ниже.

Исходная матрица данных из 202 наблюдений и 21 предиктора содержала 4242 значения, из них 103 (2,4 %) оказались пропущенными. Пропуск значений являлся следствием либо неназначения конкретного исследования, либо потери архивных данных. Наибольший дефицит информации наблюдался в отношении определения уровня прокальцитонина — 20,3 % пациентов. Также отсутствовали данные об уровне креатинина — у 3,5 % больных, С-реактивного белка — у 5,4 %, общего белка — у 9,4 %, альбумина — у 8,9 %, общего билирубина — у 3,5 % пациентов. Проблему отсутствующих значений решили путём вменения на их место синтетических параметров, спрогнозированных с помощью модели машинного обучения — «случайный лес» (библиотека R missForest).

Важным фактором при построении прогностических моделей является сбалансированность данных по частоте изучаемого явления и предикторам. Очень низкая частота зависимой или независимых переменных приводит к асимметрии выборки, что в условиях малого числа наблюдений может нивелировать значимость тех или иных предикторов, приводить к различного рода парадоксам и в итоге понизить качество модели [14, 15]. Частота положительного значения зависимой переменной — смертельного исхода — равнялась 33 %, что указывало на отсутствие проблемы несбалансированности данных. Проблема отсутствовала и в отношении независимых категориальных переменных (см. табл. 1).

На следующем этапе выполнили первую проверку на мультиколлинеарность — наличие корреляции независимых количественных переменных, которая может искажать коэффициенты регрессии модели [16]. Коллинеарными считались переменные, если коэффициенты корреляции Спирмена (ККС) равнялись более 0,75 по абсолютному значению. Корреляцию выявили между показателями систолического и диастолического АД (ККС=0,79), систолического и среднего АД (ККС=0,94), диастолического и среднего АД (ККС=0,95). В случае мультиколлинеарно-

сти необходимо выбрать один и удалить остальные коррелирующие предикторы из модели.

Несмотря на то что ЛР не требует нормального распределения количественных переменных, все их проверили на предмет выбросов — значений, находящихся за пределами полуторного межквартильного размаха от 1 и 3 квартилей. Наличие выбросов подтвердили у всех предикторов, кроме возраста, температуры тела и систолического АД. Избавление от выбросов является рекомендуемым, но не обязательным допущением ЛР [17, 18]. Удаление выбросов путём исключения всего наблюдения из анализа является нерациональным, так как снижает общий размер выборки. В связи с этим применили метод логарифмирования всех количественных переменных по основанию 2. Выбор значения основания логарифма обусловлен более простой интерпретацией коэффициентов в модели регрессии. Следует отметить, что логарифм нулевого значения не может быть высчитан. У 1 из пациентов уровень тромбоцитов равнялся 0. Данное значение искусственно заменили на $1 \cdot 10^9/\text{л}$ в рамках погрешности измерения гематологического анализатора, что не являлось критичным из-за отсутствия клинической значимости между уровнем тромбоцитов $0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

2. Создание и тестирование модели

Вероятность смерти в ОИТ (абсолютный риск) равнялась 33 % (67 из 202 пациентов), шансы — 0,496 (67/135). Априорная вероятность клинического исхода может расцениваться как минимальная точность прогнозирования, известная до этапа моделирования. Целью прогнозного моделирования является создание более точной модели, чем известная априорная вероятность.

Перед началом моделирования выполнили случайное разделение (сплит) всей выборки на тренировочную (153 из 202, 75 % наблюдений) и тестовую (49 из 202, 25 % наблюдений). Модель создавали на тренировочной выборке, а проверяли на тестовой. Это является обязательным условием прогнозного моделирования, так как позволяет получить наиболее приближенную к реальным данным точность модели при проверке на данных, не принимавших участие в обучении [19].

Главной задачей при создании модели является правильный выбор предикторов, которые определяют её конечную прогнозную эффективность. Выбор предикторов — это не единовременный, а, как правило, динамический процесс на протяжении всего научного эксперимента. Начальный набор предикторов может меняться в зависимости от получаемого качества модели. Обучение повторяется до тех пор, пока точность прогноза не становится максимальной. Селекция предикторов состоит из двух этапов. Первый — включает в себя формирование стартового списка независимых переменных, базо-

выми принципами которого могут быть эмпирический подход, основанный на субъективном мнении исследователя, метод Хосмера — Лемешоу — выбор предикторов по результатам однофакторного анализа [20] — и методы регуляризации. На втором этапе количество предикторов при необходимости искусственно снижается вручную или автоматическими методами последовательного отбора, например пошаговой регрессией (stepwise) [21]. В нашем исследовании эмпирический подход указывал на нерациональность использования в модели высоко коррелирующих между собой предикторов из-за проблемы мультиколлинеарности: систолическое, диастолическое и среднее АД. В однофакторном анализе все три предиктора, связанные с АД, показали свою статистическую значимость с отрицательными коэффициентами регрессии (снижение АД увеличивает шансы умереть). Следует отметить, что в качестве порога статистической значимости альфа при таком подходе рекомендуется использовать значение 0,25 вместо 0,05. Это обосновано снижением риска ложного исключения потенциально важных предикторов. Тем не менее, даже при таком подходе, метод Хосмера — Лемешоу нельзя считать идеальным [20]. После того, как все предикторы включили в многофакторный анализ, коэффициент регрессии для среднего АД стал положительным, при сохранении отрицательных коэффициентов для систолического и диастолического АД, что следует интерпретировать как снижение риска смерти при снижении среднего АД и наоборот. Кроме того, предикторы утратили статистическую значимость, превзойдя порог альфа, равный 0,25. Это явление наиболее известно в статистике как парадокс Симпсона, когда при объединении нескольких групп данных, в каждой из которых по отдельности наблюдается одинаково направленная зависимость, её направление меняется на противоположное. Одной из причин парадокса Симпсона, наряду с несбалансированными данными, является мультиколлинеарность [15].

Для снижения количества предикторов, что являлось необходимым шагом из-за ограниченного размера выборки и известных недостатков метода Хосмера — Лемешоу, использовали регрессию «лас-со» (LASSO, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) (библиотеки R caret, glmnet). Этот подход решает сразу две задачи: автоматический выбор наилучших предикторов и регуляризацию — стратегию, направленную на снижение ошибки обобщения (переобучения модели) [22, 23]. Регуляризация помогает создать более простые модели, которые, как утверждает методологический принцип бритвы Оккама, скорее всего, будут работать лучше. Оптимальную величину параметра регуляризации лямбда, при которой ошибка прогноза минимальна, нашли в результате 10-кратной кросс-валидации на тренировочном наборе данных. По результатам регрессии

«лассо» выбрали предикторы: ЧСС, гипоксемия, уровень тромбоцитов, уровни общего белка, альбумина и общего билирубина в крови, уровень сознания по шкале Глазго в виде бинарной переменной, где 1 — количество баллов менее 15 и 0 — равно 15.

Следующим шагом было обучение модели ЛР с выбранными переменными. Количественные параметры прологарифмировали по основанию 2. В качестве показателя точности модели использовали информационный критерий Акаике (AIC). Данный критерий применяется для выбора лучшей из нескольких статистических моделей, построенных на одном и том же наборе данных и использующих логарифмическую функцию правдоподобия, чем его значение меньше, тем модель лучше [24]. Последовательный отбор моделей осуществляли методом пошаговой регрессии (stepwise), при котором фактор является незначимым, если его включение или исключение из уравнения регрессии значительно не меняет суммы квадратов остатков (ошибок прогноза) [21].

Итоговая модель ЛР выглядела следующим образом:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = 14,13 - 0,28 \times \log_2(\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л}) - 2,37 \times \log_2(\text{общий белок, г/л}) + 2,98 \times \text{Глазго} \\ (1 — \text{менее 15 баллов, } 0 — 15 \text{ баллов}).$$

Характеристика модели представлена в табл. 2.

Таким образом, снижение уровня тромбоцитов у пациента в 2 раза повышает шансы смерти в ОИТ на 31 %, или в 1,3 раза, снижение уровня общего белка в 2 раза — увеличивает шансы смерти в 11 раз, а любое нарушение сознания по шкале Глазго — почти в 20 раз при условии, что остальные переменные не изменяются.

После построения модели выполнили ряд дополнительных проверок её качества. Вначале сде-

лали повторный тест на мультиколлинеарность с помощью оценки фактора инфляции вариации (VIF), который оценивает влияние одной независимой переменной на все остальные независимые переменные (библиотека R DAAG). Значение VIF для всех предикторов равнялось менее 5, что рассценивалось как отсутствие коллинеарности между ними [25].

Одним из важнейших предположений ЛР является линейность взаимосвязи между логитом (логарифмом ОШ) результата модели и каждой независимой количественной переменной. Для проверки используется тест Бокса — Тидвелла путём анализа взаимодействия между непрерывными независимыми переменными и их соответствующим натуральным логарифмом [26]. Обе количественные переменные (уровни тромбоцитов и общего белка в крови) прошли проверку на предположение линейной взаимосвязи с логитом результата.

В заключение, прежде чем полагаться на модель и предсказывать будущие результаты, нами выполнен тест соответствия Хосмера — Лемешоу (библиотека R ResourceSelection). Тест оценивает, соответствует ли (не имеет ли статистически значимых отличий) прогнозируемая вероятность событий во всей выборке таковой в отдельных её подгруппах [27]. Признаков несоответствия модели и данных не обнаружили ($\chi^2=0,45$; $p=0,48$).

Согласно модели, для всех клинических случаев тренировочного набора данных высчитали вероятность летального исхода в ОИТ, которая колебалась в пределах от 0,9 % до 96,4 % (медиана — 25,6 %). Для выявления прогностического порога вероятности смерти применили ROC-анализ (библиотеки R pROC и OptimalCutpoints), в качестве классифицирующей варианты использовали статус пациента при завершении лечения пациента в ОИТ (умер/жив). Оптимальное значение порога активации (так называемого cut-off), вычисленное по методике Юдена (максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой) [28], равнялось 32,1 %. При этом значении модель имеет максимальную точность, что определяется площадью под ROC-кривой ($AUC = 0,77$) (рис. 1).

Таблица 2

Характеристика итоговой модели ЛР

Table 2

Description of logistic regression model

Предиктор / Predictor	ОШ/OR	95 % ДИ / 95% CI	p-значимость/p-value
$\log_2(\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л})$	0,76	0,58–0,96	0,026
$\log_2(\text{общий белок, г/л})$	0,09	0,02–0,40	0,002
Глазго (1/0)	19,9	5,63–95,6	<0,001
AIC = 160,68			

Примечание: ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

Notes: OR — odds ratio; 95 % CI — 95 % confidence interval.

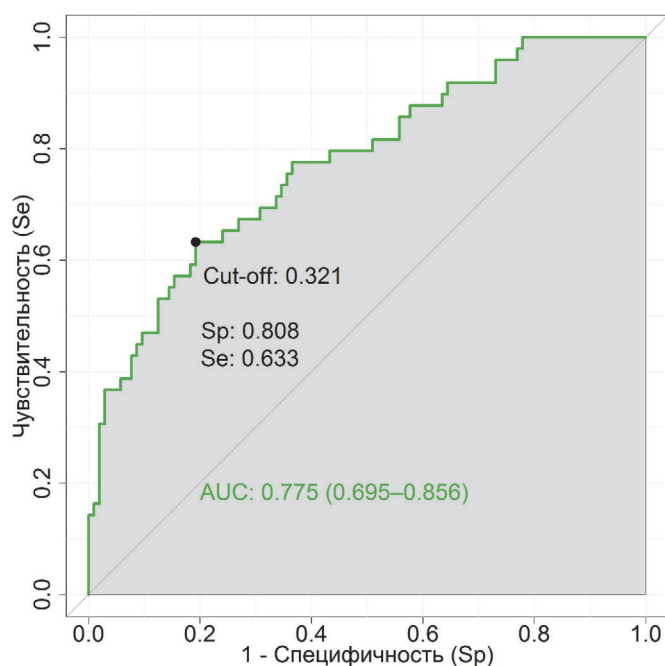


Рис. 1. Модель прогноза летальности в ОИТ
Fig. 1. ICU mortality prediction model

Проверка прогностической точности модели проводилась на тестовой выборке (49 пациентов), данные которой не использовались в обучении. Согласно модели, для всех клинических случаев высчитали вероятность летального исхода в ОИТ. Пациентов классифицировали на группы с положительным (вероятность >32 %) и отрицательным (вероятность ≤32 %) прогнозом смерти в ОИТ и сравнили с их известным исходом. Чувствительность модели равнялась 82,3 %, специфичность — 80 %, точность — 81,6 % (95 % ДИ 67,9–91,2 %), p -уровень значимости теста Макнемара = 0,504 (истинная и предсказанная пропорции умерших статистически значимо не отличаются друг от друга).

Созданную модель прогноза сравнили с существующими балльными шкалами оценки риска летальности в ОИТ qSOFA [29] и MEWS [30] (табл. 3). Точность новой модели и её характеристики оказались лучше, однако для дальнейшей проверки требуется увеличение объёма валидирующей выборки с включением пациентов из других медицинских центров.

Обсуждение / Discussion

Прогнозная аналитика — сложная область медицины ввиду специфики задач, которые приходится решать, и требований к их исполнению. Прогноз летальности зависит от большого числа самых разных факторов, некоторые из которых не всегда можно учесть. Наше исследование является одним из примеров решения данной проблемы в условиях реальной клинической практики. Мы применили один из самых доступных методов анализа данных — ЛР. Как и более сложные методы машинного обучения, ЛР не является универсальным способом прогнозирования. Использование ЛР требует соблюдения ряда важных допущений или условий, которые подробно описаны. Их игнорирование может стать причиной низкого качества прогностической модели или привести к неверным результатам. Самым главным условием при создании любой модели прогноза, независимо от статистического метода, является раздельное обучение на тренировочном наборе данных с последующей проверкой результатов на тестовой выборке, что исключает проблемы переобучения и подгонки результатов [19].

В процессе создания модели прогноза исследователь может решать две основные задачи. Первая — поиск предикторов — факторов, значимо влияющих на изучаемый исход. Если данная задача является конечной целью научного исследования, эксперимент прекращается до этапа тестирования модели. В нашем исследовании наиболее значимыми, но не единственными независимыми факторами прогноза являлись количество тромбоцитов и общего белка в крови, а также уровень сознания по шкале Глазго, представленный в виде бинарной переменной. Эти клинические параметры являются наиболее значимыми у гематологических больных и требуют мониторинга и максимального внимания со стороны врача. Их сочетанная оценка лежит в основе достаточно простой и точной модели прогнозирования летальности в условиях ОИТ, которую мы смогли получить. Второй задачей прогнозной аналитики является собственно создание прогностической модели с целью предсказания исходов заболеваний. Точность описанной модели на тестовой выборке составила 81,6 % при чувствительности 82,3 % и специфичности 80 %.

Таблица 3

Сравнение моделей прогноза летальности

Table 3

Comparison of mortality prediction models

Характеристика / Parameter	Логистическая регрессия / Logistic regression ($n=43$)	Шкала qSOFA (≥ 2 баллов) / qSOFA scale (≥ 2 scores) ($n=202$)	Шкала MEWS (≥ 5 баллов) / MEWS scale (≥ 5 scores) ($n=202$)
Чувствительность	0,823	0,748	0,766
Специфичность	0,8	0,774	0,538
Точность	0,816	0,752	0,693

Чувствительность модели — доля истинно положительных результатов, при которой модель правильно предсказывает наличие прогнозируемого события (чувствительность может быть от 0 до 100 %). Специфичность — доля истинно отрицательных результатов, когда модель правильно предсказывает отсутствие прогнозируемого события (специфичность может быть от 0 до 100 %) [31]. Эти параметры лежат в основе оценки качества моделей машинного обучения и искусственного интеллекта (ИИ) в медицине. Современными требованиями к медицинским системам ИИ в России для их применения в клинической практике, по мнению ряда экспертов, являются показатели чувствительности от 95 % и выше и специфичности — от 80 % и выше, подтверждённые при валидации в рамках клинических исследований. Созданная модель не позволила достичь указанных параметров по ряду объективных причин, в частности из-за ограниченных возможностей ЛР как метода анализа данных, который считается достаточно простым. Тем не менее общая точность модели оказалась выше традиционных шкал qSOFA

и MEWS (81,6 %), что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в данной области.

В заключение следует отметить, что популярность использования цифровых решений в медицине в настоящее время ведёт к росту риска технических и логических ошибок исследователей в погоне за трендом. Научные исследования, по результатам которых формируются практические рекомендации, требуют не только знаний предметной области, но и хорошей теоретической подготовки в анализе данных и статистике. Так как за любой научной гипотезой в медицине стоит здоровье или жизнь пациента, цена ошибки крайне высока, а любые спекуляции — неприемлемы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. Absence of Conflict of Interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT the AUTHORS

Лучинин Александр Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: luchinin@niigpk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

к. м. н., с. н. с. отдела организации и сопровождения научных исследований ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия

Лянгузов Алексей В.

e-mail: lyanguzov@niigpk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>

к. м. н., ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия

Luchinin Alexander S.

Corresponding author

e-mail: luchinin@niigpk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

PhD, Cand. Sci. Med., Senior Researcher of the Department of Organization and Support of Scientific Research, KRIHBT, Kirov, Russia

Lyanguzov Alexey V.

e-mail: lyanguzov@niigpk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>

PhD, Cand. Sci. Med., KRIHBT, Kirov, Russia

Список литературы / References

1. Lee J, Dubin JA, Maslove DM. Mortality Prediction in the ICU // Secondary Analysis of Electronic Health Records / ed. MIT Critical Data. Cham: Springer International Publishing, 2016. P. 315–324.
2. Pirracchio R, Petersen ML, Carone M, et al. Mortality prediction in the ICU: can we do better? Results from the Super ICU Learner Algorithm (SICULA) project, a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):42–52. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70239-5
3. Awad A, Bader-El-Den M, McNicholas J, et al. Predicting hospital mortality for intensive care unit patients: Time-series analysis. *Health Informatics J*. SAGE Publications Ltd, 2020;26(2):1043–59. doi: 10.1177/1460458219850323
4. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(2):365–6. doi: 10.1213/ANE.0000000000005247
5. Ahmed SN, Jhaj R, Sadasivam B, et al. Reversal of hypertensive heart disease: a multiple linear regression model. *Discoveries (Craiova)*. 2021;9(4):e138.
6. Lunt M. Introduction to statistical modelling 2: categorical variables and interactions in linear regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1141–4. doi: 10.1093/rheumatology/ket172
7. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, et al. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502. doi: 10.11613/BM.2021.010502
8. Jenkins DG, Quintana-Ascencio PF. A solution to minimum sample size for regressions. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229345. doi: 10.1371/journal.pone.0229345
9. Wilson Van Voorhis CR, Morgan BL. Understanding Power and Rules of Thumb for Determining Sample Size. *TQMP*. 2007;3(2):43–50. doi: 10.20982/tqmp.03.2.p043
10. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–9. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3
11. Bujang MA, Sa'at N, Sidik TMITAB, Joo LC. Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population: Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data. *Malays J Med Sci*. 2018;25(4):122–30. doi: 10.21315/mjms2018.25.4.12

12. Ajana S, Acar N, Bretillon L, et al. Benefits of dimension reduction in penalized regression methods for high-dimensional grouped data: a case study in low sample size. *Bioinformatics*. 2019;35(19):3628–34. doi: 10.1093/bioinformatics/btz135
13. Santana AC, Barbosa AV, Yehia HC, et al. A dimension reduction technique applied to regression on high dimension, low sample size neurophysiological data sets. *BMC Neurosci*. 2021;22(1):1. doi: 10.1186/s12868-020-00605-0
14. Ishwaran H, O'Brien R. Commentary: The problem of class imbalance in biomedical data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(6):1940–1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.052
15. Ameringer S, Serlin RC, Ward S. Simpson's Paradox and Experimental Research. *Nurs Res*. 2009;58(2):123–7. doi: 10.1097/NNR.0b013e318199b517
16. Senaviratna NaMR, Cooray TMJA. Diagnosing Multicollinearity of Logistic Regression Model. *Asian Journal of Probability and Statistics*. 2019;1–9. doi: 10.9734/ajpas/2019/v5i230132
17. Cutanda Henríquez F. [Outliers and robust logistic regression in Health Sciences]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(6):617–25. doi: 10.1590/s1135-57272008000600003
18. Zhang Y, Zhou X, Wang Q, et al. Quality of reporting of multivariable logistic regression models in Chinese clinical medical journals. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6972. doi: 10.1097/MD.0000000000006972
19. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, et al. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605. doi: 10.1136/bmj.b605
20. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(8):907–16. doi: 10.1016/0895-4356(96)00025-x
21. Zhang Z. Variable selection with stepwise and best subset approaches. *Ann Transl Med*. 2016;4(7):136. doi: 10.21037/atm.2016.03.35
22. Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model. *Stat Med*. 1997;16(4):385–95. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19970228)16:4<385::aid-sim380>3.0.co;2-3
23. Musoro JZ, Zwiderman AH, Puhon MA, et al. Validation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:116. doi: 10.1186/1471-2288-14-116
24. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, et al. Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform*. 2020;21(2):553–65. doi: 10.1093/bib/bbz016
25. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(6):558–69. doi: 10.4097/kja.19087
26. Li B, Martin EB, Morris AJ. Box–Tidwell transformation based partial least squares regression. *Computers & Chemical Engineering*. 2001;25(9):1219–33.
27. Nattino G, Pennell ML, Lemeshow S. Assessing the goodness of fit of logistic regression models in large samples: A modification of the Hosmer–Lemeshow test. *Biometrics*. 2020;76(2):549–60. doi: 10.1111/biom.13249
28. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J*. 2005;47(4):458–72. doi: 10.1002/bimj.200410135
29. Abdullah SMOB, Grand J, Sijapati A, et al. qSOFA is a useful prognostic factor for 30-day mortality in infected patients fulfilling the SIRS criteria for sepsis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):512–6. doi: 10.1016/j.ajem.2019.05.037
30. Roney JK, Whitley BE, Maples JC, et al. Modified early warning scoring (MEWS): evaluating the evidence for tool inclusion of sepsis screening criteria and impact on mortality and failure to rescue. *J Clin Nurs*. 2015;24(23–24):3343–54. doi: 10.1111/jocn.12952
31. Лучинин А. С. Искусственный интеллект в гематологии. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):16–27. [Luchinin AS. Artificial Intelligence in Hematology. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):16–2. (In Russ).]. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27

Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход

Журавков А. А., Колбин А. С.

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

Аннотация. На данный момент золотым стандартом для представления доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). В случае невозможности рандомизации и создания внутренней контрольной группы применяют альтернативные методы сбора доказательств, например использование так называемых внешних контрольных групп, созданных в том числе на основании данных реальной клинической практики (real world data (RWD)). Рост количества исследований с использованием RWD и внешнего контроля чётко прослеживается в онкологии, где классически существуют проблемы с рандомизацией. Между тем такая тенденция вызывает беспокойство и требует лучшего понимания приемлемости использования внешних контрольных групп и валидации RWD.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; RWD; внешний контроль

Для цитирования:

Журавков А. А., Колбин А. С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):21-27. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-21-27>

Поступила: 15 мая 2022 г. **Принята:** 20 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

External control during RWD/RWE research: a methodological approach

Zhuravkov AA, Kolbin AS

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

Abstract. At the moment, randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard for providing evidence of the effectiveness and safety of medicines. If it is impossible to randomize and create an internal control group, alternative methods of collecting evidence are used, for example, the use of so-called external control groups created, among other things, based on real world data (RWD). The increase in the number of studies using RWD and external control is clearly visible in oncology, where there are problems with randomization classically. Meanwhile, this trend is of concern and requires a better understanding of the acceptability of using external control groups and validation of RWD.

Keywords: real-world data; RWD; external control

For citation:

Zhuravkov AA, Kolbin AS. External control during RWD/RWE research: a methodological approach. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):21-27. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-21-27>

Received: May 15, 2022. **Accepted:** May 20, 2022. **Published:** June 24, 2022

Введение / Introduction

Научно-технический прогресс, повсеместное использование электронных носителей информации, всеобщая доступность информационных технологий и высокая скорость передачи данных привели к тому, что количество информации в мире растёт в геометрической прогрессии [1]. Это же касается информации в медицинской сфере. Однако, когда речь идёт о здоровье человека, необходим тщательный контроль достоверности используемых данных. Одним из инструментов получения медицинской информации для введения новых лекарственных препаратов в клиническую практику, за долгие годы заслужившим статус золотого стандарта, является

рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). За десятилетия РКИ доказали свою эффективность в предоставлении высококачественных данных о безопасности и эффективности, и именно на них в основном опираются регуляторные органы в принятии решений о регистрации лекарственных препаратов (ЛП). Между тем РКИ подразумевают заранее спланированную, строго регламентированную процедуру получения информации, включающую определённые ограничения, необходимые для достижения максимальной статистической достоверности и исключения ошибок анализа. Кроме того, РКИ зачастую оказываются достаточно дорогостоящими, ресурсоёмкими и длительными в проведении, а в определённых условиях, например орфанные за-

болевания или заболевания с высокой летальностью, неэтичными или даже невозможными. Таким образом, РКИ не затрагивают большой пул имеющихся и вновь создаваемых медицинских данных (таких как карты пациентов в реальной практике, регистры, базы данных страховых компаний, а в последнее время даже данные из социальных сетей, относящиеся к состоянию здоровья пациентов), которые являются привлекательными для анализа и получения новой полезной информации в сфере здравоохранения. Однако данные сами по себе не информативны, и требуется специальный подход для извлечения из них полезных выводов. Таким образом, с течением времени всё больше возрастает интерес к данным, полученным вне РКИ, и как следствие, у регуляторных органов разных стран появилась потребность разработать соответствующую правовую базу для их использования, что является задачей не тривиальной и не имеет на данный момент единого подхода.

RWD/RWE

Практическое применение РКИ в течение длительного времени сформировало полноценное понимание границ их применимости. Так, выделяют четыре основные причины отказа от РКИ [2]:

Первое, в РКИ нет необходимости. Эффект лечения настолько велик, что неизвестные вмешивающиеся факторы можно игнорировать. Например, совершенно очевидно, что в случае, когда естественное течение заболевания высокопредсказуемо в кратчайшие сроки приводит к летальному исходу, контрольная группа будет иметь настолько низкую выживаемость, что нет необходимости в формальном рандомизированном эксперименте с параллельными группами для представления доказательств эффективности медицинского вмешательства.

Второе, проводить РКИ нецелесообразно. Некоторые нежелательные явления или непреднамеренные эффекты лечения (в том числе благоприятные) — это исходы, которые имеют невысокую вероятность возникновения, и для их развития может потребоваться неопределённо долгое время. В таком случае для их изучения наблюдательные исследования столь же достоверны и даже более подходят, чем РКИ.

Третье, невозможно провести РКИ. Отказ врача участвовать в исследовании, юридические препятствия и/или этические соображения.

Четвёртое, РКИ неадекватно. РКИ могут иметь низкую внешнюю валидность или плохую обобщаемость из-за обширных критериев включения и исключения участников. В таком случае, помимо проблем с набором субъектов исследования, результат исследования может плохо относиться ко всей популяции пациентов с данным заболеванием.

Невозможность проведения РКИ, однако, не освобождает от необходимости представления веских

доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства. Кроме того, на пострегистрационном этапе возникают вопросы, ответы на которые требуют убедительных доказательств. Например, нередко возникает вопрос сравнения эффективности различных ЛП, направленных на лечение одной нозологии, или оценки фармакоэкономических характеристик различных вариантов лечения. Стоит так же отметить наметившуюся тенденцию увеличения количества лекарств, зарегистрированных по механизмам ускоренного одобрения. Такие ЛП требуют подтверждения своей эффективности в течение нескольких лет после регистрации. И даже при наличии доказательств, полученных в РКИ, остаётся открытым вопрос о разнице между эффективностью (или корректнее действенностью), показанной в «искусственных» условиях РКИ, и эффективностью в условиях реального лечебного процесса (так называемый *efficacy-effectiveness gap*) [3]. Таким образом, складывается ситуация, когда потребность в новых доказательствах всё время увеличивается, а классический инструмент в виде РКИ не может закрыть эту потребность. Этот вакуум готовы заполнить исследования реальной клинической практики, информацию для которых собирают из различных источников реальной практики, за данными крепко закрепился иностранный термин *real-world data* (RWD).

Первое упоминание термина RWD можно найти уже в 1991 году [4]. С тех пор, несмотря на всевозрастающий интерес и, как следствие, растущее количество публикаций, относящихся к данным реального мира, мировое научное сообщество в сфере здравоохранения не пришло к единому определению. Не фокусируя внимания на оценке различных вариантов дефиниций, можно сказать, что определения регуляторных органов и исследовательских организаций разных стран могут не совпадать друг с другом в деталях, но все транслируют единую концепцию [5]: RWD — это такие данные, которые относятся к состоянию здоровья пациента или оказанию медицинской помощи, собираемые из различных источников, не относящихся к РКИ. Классификация источников информации для RWD уже была представлена в других публикациях [6], отметим только широкий диапазон вариантов: от историй болезни и электронных медицинских карт до данных, полученных с носимых девайсов и из социальных сетей.

Так как ключевой интерес представляют не данные сами по себе, а результат их анализа, возник ещё один термин, отражающий доказательства, основанные на RWD, а именно *real-world evidence* (RWE), который как следствие неоднозначности определения RWD так же имеет различные интерпретации в научных трудах. Основной смысл термина RWE так же сохраняется в различных «словарях» — это результат анализа валидных данных RWD.

Что касается Российской Федерации, несмотря на большое количество публикаций по данной теме в русскоязычных журналах, до недавнего времени RWD/RWE оставались в тени правового регулирования. В марте 2022 года вступило в силу Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», где были даны определения для RWD и RWE [7]. Так, данные реальной клинической практики (RWD) определяют как данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. В свою очередь, доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики (RWE), — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики. В целом исследования, использующие данные, подходящие под определение RWD в российской литературе, встречаются под названием «исследования реальной клинической практики». Так или иначе, неоспоримым остаётся факт высокой заинтересованности как медицинского сообщества, так и фармацевтических компаний в развитии исследований реальной клинической практики на территории России. В 2021 году в России стал издаваться рецензируемый журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» (Real-World Data & Evidence), собирающий актуальную информацию о состоянии RWD/RWE по всему миру [8].

Внешний контроль / External control

Данные реальной клинической практики могут иметь широкий диапазон применения: от оценки безопасности ЛП на пострегистрационном этапе до принятия решения регуляторными органами о расширении показаний для лекарственного препарата или даже одобрении нового вещества. В последнем случае речь в том числе идёт о так называемом внешнем контроле или внешних контрольных группах.

Контрольная группа в РКИ позволяет оценить эффект лечения, относящийся к интересующей экспериментальной группе, а рандомизация сводит к минимуму опасения по поводу систематической ошибки. В условиях же, когда рандомизация и формирование внутренней контрольной группы невозможны, по причинам, описанным выше, а доказательства эффективности вмешательства всё так же необходимы, несравнительное (неконтролируемое) интервенционное исследование возможно дополнить данными, не относящимися к этому исследованию, — то есть сформировать внешнюю контрольную группу из данных собранных по схожей популяции пациентов вне рамок данного исследования.

Такой подход может быть уместен, например, в онкологии, где классически имеются проблемы с рандомизацией. Например, пытаясь избежать рандомизации, в несравнительном исследовании прибегают к использованию показателя ответа опухоли в качестве подходящей конечной точки для оценки эффекта лечения, поскольку собственное исходное измерение опухоли у отдельного пациента служит внутренним контролем с предположением, что большинство типов опухолей не уменьшатся без вмешательства или лечения. Однако, если ответ опухоли не может быть адекватно измерен (например, при некоторых нейроонкологических опухолях), для получения доказательств можно сравнить данные с внешней контрольной группой [9].

Ещё один возможный вид исследования, включающий использование внешнего контроля, — это клиническое испытание с использованием так называемого дополненного, или гибридного, дизайна. В таком исследовании предполагается наличие внутренней контрольной группы, данные для которой собираются проспективно в соответствии с протоколом исследования, однако она дополняется внешними данными. Такой подход позволяет скорректировать коэффициент рандомизации до приемлемого уровня. Например, при соотношении рандомизированных пациентов, фактически принимающих участие в исследовании, 3:1 (где 75 % получают экспериментальное лечение, а 25 % нет), дополнение контрольной группы внешними данными может помочь достичь общего соотношения 1:1 для сравнения экспериментальной терапии с комбинированным контролем. Это актуально особенно в условиях неудовлетворённой медицинской потребности, т. к. позволяет снизить количество пациентов, фактически не получающих экспериментальное лечение, и при этом не полагаться исключительно на внешний контроль. Такие контрольные группы в литературе встречаются также под названием «синтетические контрольные группы» [9, 10].

Исходя из того, что данные для внешнего контроля собираются вне клинического исследования, внешние контрольные группы можно классифицировать по времени сбора информации [11]:

- Параллельная внешняя контрольная группа: внешняя контрольная группа, основанная на данных, собранных в то же время, что и данные по экспериментальной группе, но в других условиях.
- Непараллельная (неодновременная) внешняя контрольная группа: также фигурирует как исторический контроль. Данные, используемые для формирования такой внешней контрольной группы, собраны в отличное от проведения клинического исследования время. Такой внешний контроль можно разделить по типу источников:

- Ретроспективно собранные данные естественной истории болезни. Такие данные могут быть извлечены из таких источников, как существующие медицинские записи, например карты пациентов.
- Опубликованные данные: они отличаются от ретроспективно собранных данных естественной истории из-за отсутствия доступа к данным на предметном уровне и отсутствия подробной информации о методологии сбора данных.
- Предыдущее клиническое исследование: данные из группы ранее завершённого клинического исследования с тем же показанием и/или популяцией пациентов.
- Исследования, контролируемые исходным состоянием: исторический контроль, полученный на основе фиксирования исходного состояния пациента. Состояние пациентов на терапии сравнивают с состоянием до лечения.

Данные, собранные вне клинических испытаний, и ранее использовали для подтверждения эффективности и безопасности лечения, а также для выдвижения новых гипотез, требующих дополнительного подтверждения. Однако интерес к таким данным в качестве сравнительного анализа эффективности вырос с увеличением количества клинических исследований, повсеместной цифровизации собираемой информации (электронные медицинские карты, электронные базы данных, регистры и т. д.) и развитием статистических методов анализа. Использование внешнего контроля для принятия регуляторных решений выглядит многообещающим и весьма соблазнительным методом получения доказательств, так как имеет ряд своих преимуществ:

1. Отсутствие или уменьшение количества субъектов в контрольной группе. Особенно применимо в онкологических или педиатрических исследованиях, при состояниях, не располагающих стандартным эффективным лечением, когда любая инновация может быть полезна и в большей степени предпочитается субъектами.
2. Уменьшение длительности исследования для регистрации нового ЛП или расширения показаний существующего, и как следствие, ускорение закрытия неудовлетворённой медицинской потребности.
3. Сокращение затрат на проведение исследования за счёт уменьшения длительности, меньшего количества сотрудников и субъектов, сокращение расходных материалов.
4. Стимулирование разработок инноваций, за счёт удешевления и упрощения регистрации и выхода на рынок.

Недостатки и пути решения / Disadvantages and solutions

Перечисленные преимущества не должны вводить в заблуждение о возможности повсеместного использования внешнего контроля для получения доказательств, представляемых регулирующим органам. Решения об использовании внешнего контроля должны приниматься максимально рационально и основываться на убедительных доводах в преимуществе внешнего контроля над РКИ в данной конкретной ситуации. Например: заболевание с высокой и предсказуемой смертностью, неудовлетворённая медицинская потребность, орфанные заболевания, влияние медицинского вмешательства очевидно, естественное течение заболевания хорошо охарактеризовано и предсказуемо. Ограничения, накладываемые на применимость таких исследований, связаны с высокими рисками систематических ошибок, которые в случае классического РКИ высокоэффективно и предсказуемо нивелируются.

Проблемы, с которыми могут столкнуться исследователи при формировании внешней или синтетической контрольной группы, в целом связаны с основными недостатками RWD:

Неполнота данных. В отличие от РКИ, где каждый оцениваемый параметр планируют заранее и обязательно фиксируют в процессе, RWD, чаще всего, изначально не предназначены для анализа и содержат пробелы в интересующей информации.

Качество сбора данных. Как было отмечено выше, РКИ характеризуются строгостью в отношении сбора данных, это касается и качества информации. Помимо более внимательного отношения к состоянию здоровья субъекта, техническая составляющая также выше, чем в условиях реальной клинической практики, так как все инструменты проходят поверку и гармонизированы для уверенности в идентичности показателей, даже в условиях многоцентрового исследования.

Временной фактор. Используя ретроспективные данные, необходимо учитывать, что с течением времени меняется представление о стандартном лечении, меняются гайды и руководства, на которых основывается врач в принятии решений в реальной клинической практике.

Разница в популяциях. Группа, получающая экспериментальное лечение, может сильно отличаться от пациентов в реальной клинической практике по таким параметрам, как возраст, география проживания, питание, социальный и экономический фактор, доступность разных видов лечения, исходное состояние и т. д.

Согласованность. Использование различных классификаций, кодировок, определений и т. д. в различных странах также может вносить трудности для адекватного анализа данных.

Таким образом, перед началом исследования, исследователю стоит скрупулёзно оценить данные, которые будут использованы для формирования внешней или синтетической контрольной группы, на наличие выше-

перечисленных недостатков и возможность их коррективки. В качестве вспомогательного средства были предложены вопросы, на которые необходимо ответить для оценки качества внешнего или синтетического контроля, и критерии оценки [12] (табл. 1).

Совершенно очевидно, что найти данные реальной клинической практики, удовлетворяющие всем поставленным требованиям, практически невозможно. Для формирования валидных данных, и как следствие, адекватных доказательств используются различные методы статистического анализа, такие как многомерная регрессия, оценка склонности, Байесовская смешанная модель соизмеримых априорных значений мощности, а также моделирование и использование нейронных сетей [12, 13]. Однако, даже самые современные статистические модели не являются панацеей и не в каждом случае могут устранить погрешности данных, поэтому на исследователя всегда ложится груз ответственности за правильность выбора дизайна исследования.

Таким образом, для принятия решения использовать внешний или синтетический контроль, необходимо до начала исследования выполнить ряд пунктов [9]:

- Определить цель исследования и ключевой элемент дизайна.
- Определить, соответствуют ли внешние данные назначению.
- Разработать подробный протокол исследования.
- Разработать надёжный план статистического анализа.

Примеры / Examples

В последние годы регуляторные органы США, ЕС и других стран делают серьёзные шаги в сторону формирования конкретных и понятных правил использования исследований реальной клинической практи-

ки. FDA выпустило серию нормативных документов и рекомендаций (The 21st Century Cures Act 2016 г., Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 г., Leveraging real world evidence in regulatory submissions of medical devices), направленных не только на регуляцию, но и на стимулирование развития исследований реальной клинической практики. Участие также принимают и некоммерческие организации здравоохранения. Так, Friends of Cancer Research представила подробное описание ключевых элементов дизайна и анализа испытаний, которые включают данные внешнего контроля, общие ограничения и подводные камни, возникающие в процессе [12].

Результатом заинтересованности регуляторных органов в исследованиях реальной клинической практики стало увеличение числа таких исследований в последнее время, в том числе с применением внешнего контроля. И так как онкологические состояния часто имеют проблемы с рандомизацией и формированием внутренних контрольных групп, неудивительно, что рост исследований с внешним контролем особенно чётко прослеживается в этой сфере медицины. Недавняя публикация, посвящённая текущему использованию и перспективам внешнего контроля в онкологии, приводит в пример несколько исследований, принятых во внимание регулируемыми органами [9]:

- Лекарственный препарат селуметиниб при нейрофиброматозе 1-го типа с неоперабельными плексиформными нейрофибромами. Данные собирали из ранее проведённых клинических испытаний.
- Лекарственный препарат эрдафитиниб при нерезектабельном уротелиальном раке с некоторыми генетическими изменениями FGFR (fibroblast growth factor receptor). Использовали данные медицинских карт пациентов из онкологических клиник США.

Таблица 1

Вопросы и критерии оценки внешнего контроля

Table 1

Questions and criteria assessment of external control

Ключевой вопрос	Критерии оценки
Был ли первоначальный процесс сбора данных аналогичен процессу клинического испытания?	Укажите, являются ли пациенты участниками крупных хорошо проведённых РКИ или высококачественных проспективных когортных исследований, а также сходны ли характеристики пациентов с целевой популяцией
Была ли популяция внешнего контроля достаточно похожа на популяцию клинического испытания?	Укажите, чем внешнее население похоже по ключевым характеристикам, таким как (но не ограничиваясь) возраст, географическое распределение, состояние работоспособности, история лечения, пол и т. д.
Совпадали ли определения исходов внешнего контроля с исходами этого клинического испытания?	Укажите, измеряются ли исходы одинаково или нет
Был ли набор синтетических контрольных данных достаточно надёжным и исчерпывающим?	Укажите, есть ли достаточные размеры выборки и ковариаты, которые могут создать сопоставимые контрольные группы
Были ли какие-либо другие серьёзные ограничения для набора данных?	Укажите любые другие потенциальные ограничения набора данных, которые могут ограничить надёжность и достоверность сравнений

- Комбинация лекарственных препаратов пембролизумаб и леватиниб при прогрессирующей карциноме эндометрия. Данные собирали из ранее проведенных клинических испытаний.
- Лекарственный препарат блинатумомаб для пациентов с предшественником В-клеточного острого лимфобластного лейкоза в полной ремиссии с обнаруживаемой минимальной остаточной болезнью. Основывалось на данных ретроспективного обсервационного когортного исследования.

Стоит отметить вариативность как использованных данных, так и целей исследования. Так, в отношении селуметиниба и эрдафитиниба требовалось получить доказательства, подтверждающие пользу, определённую в предыдущем несравнительном интервенционном исследовании. В то время как для комбинации ЛП пембролизумаб и леватиниб вклад каждого компонента лечения в комбинированную терапию был ключевым вопросом обзора. И лишь для блинатумомаба среди приведённых исследований оценивалась сравнительная эффективность.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

Современные технологии обеспечивают постоянный сбор и хранение информации в электронном виде, это касается и сферы здравоохранения. Медицинские карты, регистры, базы данных страховых компаний и даже данные с носимых медицинских устройств являются более доступными и простыми для анализа, чем это было когда-либо раньше. В условиях неудовлетворённой медицинской потребности, такие данные могут быть существенной помощью для представления доказательств регуляторным ор-

ганам для восполнения этой недостающей потребности. Дизайны исследований с использованием RWD могут быть разнообразны, один из вариантов — это формирование внешнего контроля, а также синтетических контрольных групп с применением внешних данных. Однако всегда нужно учитывать, что наличие данных не гарантирует их качества и возможности применения, поэтому необходимо максимально рационально подходить к их использованию, а к полученным доказательствам относиться со здоровым скептицизмом. Как следствие растущей заинтересованности в исследованиях реальной клинической практики, регуляторные органы разных стран активно работают в направлении стандартизации и правового регулирования таких исследований, а также создания шаблонов проведения и критериев оценки полученных доказательств.

Российская Федерация не может и не должна оставаться в стороне от международных трендов в этой области [14]. Сделаны определённые шаги в сторону правового регулирования исследований реальной клинической практики, однако основной объём работы ещё только предстоит сделать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare the absence of a conflict of interest.

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

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

Журавков Андрей Андреевич

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

аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 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

Zhuravkov Andrei A.

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

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

Список литературы / References

1. About Date. Объём данных всего мира к 2025 году увеличится в 10 раз [Электронный ресурс]. — Доступ по ссылке: <https://aboutdata.ru/2017/04/27/volume-of-data-by-2025/> (доступ от 03.04.2022).
2. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(3):c173-7. doi: 10.1159/000262299
3. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy—effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):495–506. doi: 10.1038/nrd3501
4. Woolery L, Grzymala-Busse J, Summers S, Budihardjo A. The use of machine learning program LERS-LB 2.5 in knowledge acquisition for expert system development in nursing. *Comput Nurs.* 1991;9(6):227–34.
5. Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858–65. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008
6. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2020;41(3):9–16. [Solodovnikov AG, Sorokina EYu, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020;41(3):9–16. (In Russ).]. doi: 10.17116/medtech2020410319
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. N 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 17 marta 2022 g. N 36 «O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya» (In Russ).].
8. Колбин А. С. Зачем нужен новый научный электронный журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства»? *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1). [Kolbin AS. Why do we need «Real-World Data & Evidence», the new scientific electronic journal? *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1). (In Russ).]. doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-1
9. Mishra-Kalyani PS, Amiri Kordestani L, Rivera DR, Singh H, Ibrahim A, DeClaro RA, Shen Y, Tang S, Sridhara R, Kluetz PG, Concato J, Pazdur R, Beaver JA. External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):376–83. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.015
10. Friends of Cancer Research 2019 Annual Meeting Panel Presentation. Characterizing the use of external controls for augmenting randomized control arms and confirming benefit.
11. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, Ndu A, Miller V, Vockley J, Ollivier C, Franolic T, Sakai S. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Sep;55(5):1019–35. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y
12. Thorlund K, Dron L, Park JJH, Mills EJ. Synthetic and External Controls in Clinical Trials — A Primer for Researchers. *Clin Epidemiol.* 2020 May 8;12:457–67. doi: 10.2147/CLEPS242097
13. Busgang SA, Waller LA, Colicino E, D'Agostino R Jr, Hertz-Picciotto I, Gennings C. Selecting External Controls for Internal Cases Using Stratification Score Matching Methods. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 23;19(5):2549. doi: 10.3390/ijerph19052549
14. Колбин А. С. От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1(1):21–4. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the conference: «RWD/ RWE — Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow». *Real-World Data & Evidence.* 2021;1(1). (In Russ).]. doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-5

Оценка рациона питания, вредных привычек и психологического статуса у мужчин и женщин XXI века

Сергеева В. А., Липатова Т. Е., Чамкина К. С., Ходюшова А. В.

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

Аннотация. Резюме. Современный ритм жизни оказывает негативное влияние на образ жизни человека. Ежедневные стрессогенные факторы, тревожность, нарушение сна способствуют распространению вредных привычек и избыточному потреблению сахаров, которое в сочетании с гиподинамией приводит к увеличению массы тела и ожирению, а впоследствии развитию целого ряда ассоциированных с ним заболеваний. **Методы.** С помощью специально разработанной анкеты, включающей вопросы о питании, вредных привычках, физической активности, психологическом статусе, проведено прямое, добровольное анкетирование 120 социально активных, трудоспособных мужчин и женщин. Риск развития сахарного диабета оценивался по шкале FINDRISK, также выполнялось измерение роста, массы тела, окружности талии и вычислялся индекс массы тела. **Результаты.** Подавляющее большинство респондентов (72,5 %) отметили тот или иной недостаток в своем образе жизни. Больше половины лиц женского и мужского пола (всего 57,5 % участников) ведут малоподвижный образ жизни. В пищевом рационе выявлено повышенное потребление сахаров, 18,33 % участников еженедельно употребляют фастфуд, среди мужчин отмечено недостаточное потребление свежих овощей и фруктов. Анализ вредных привычек показал, что курят 15,83 % респондентов, 15 % (большинство мужчины) употребляют энергетические напитки, 5 % опрошенных злоупотребляют алкоголем. Нарушения сна широко распространены у лиц обоих полов (в целом 55 %), тревожность — в основном среди женщин (51,76 %), депрессивный фон наиболее часто регистрировался у потребителей энергетических напитков (66,67 %). Недостаточная осведомленность о рациональном питании отмечена у обоих полов. При постановке задач по коррекции образа жизни выявлена многозадачность (более трёх задач у 20 % мужчин и 21,18 % женщин) и высокое ожидание от достижения результатов. **Выводы.** Результаты исследования высвечивают многочисленные факторы риска в образе жизни социально активных лиц обоих полов, которые без своевременной коррекции могут привести к развитию целого ряда серьёзных заболеваний.

Ключевые слова: образ жизни; сахар; ожирение; гиподинамия; вредные привычки; психологический статус

Для цитирования:

Сергеева В. А., Липатова Т. Е., Чамкина К. С., Ходюшова А. В. Оценка рациона питания, вредных привычек и психологического статуса у мужчин и женщин XXI века. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):28-36. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-28-36>

Поступила: 23 мая 2022 г. **Принята:** 24 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

Assessment of diet, bad habits and psychological status in men and women of the XXI century

Sergeeva VA, Lipatova TE, Chamkina KS, Khodyushova AV

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

Abstract. *Background.* The modern rhythm of life has a negative impact on the people lifestyle. Daily stress factors, anxiety, sleep disturbance contribute to the spread of bad habits and excessive consumption of sugars, which, in combination with physical inactivity, leads to weight gain and obesity, and subsequently the development of a number of associated diseases. *Methods.* Using a specially designed questionnaire, including questions about nutrition, bad habits, physical activity, psychological status, a direct, voluntary survey of 120 socially active, able-bodied men and women was conducted. The risk of developing diabetes mellitus was assessed using the FINDRISK scale, height, body weight, waist circumference were also measured, and body mass index was calculated. *Results.* The vast majority of respondents (72.5%) noted one or another lack in their lifestyle. More than half of females and males (only 57.5 % of participants) lead a sedentary lifestyle. An increased intake of sugars was revealed in the diet, 18.33 % of the participants consumed fast food weekly, among men there was insufficient consumption of fresh vegetables and fruits. Analysis of bad habits showed that 15.83 % of respondents smoke, 15 % (most men) use energy drinks, 5 % of respondents abuse alcohol. Sleep disorders are widespread in both sexes (generally 55 %), anxiety, mainly among women (51.76 %), depressive background was most often recorded among consumers of energy drinks (66.67 %). Insufficient awareness of rational nutrition was noted in both sexes. When setting goals for lifestyle correction, multitasking was revealed (more than three tasks in 20 % of men and 21.18 % of women) and a high expectation of achieving results. *Conclusions.* The results of the study highlight numerous risk factors in the lifestyle of socially active people of both sexes which if not corrected in time, can lead to the development of a number of serious diseases.

Keywords: lifestyle; sugar; obesity; physical inactivity; bad habits; psychological status

For citation:

Sergeeva VA, Lipatova TE, Chamkina KS, Khodyushova AV. Assessment of diet, bad habits and psychological status in men and women of the XXI century. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):28-36. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-28-36>

Received: May 23, 2022. **Accepted:** May 24, 2022. **Published:** June 24, 2022

Введение / Introduction

В 2016 году ВОЗ сообщила о том, что с 1975 года количество жителей планеты с избыточной массой тела утроилось, составив более 1,9 миллиарда человек [1]. Ведущими причинами увеличения массы тела населения признаются высококалорийная диета и малоподвижный образ жизни [1]. Проблема избыточного употребления сахаров в пищу, в том числе скрытых или добавленных ("added sugars"), в последнее время остро обсуждается в различных зарубежных изданиях, однако отечественные публикации на эту тему практически отсутствуют [2, 3]. К добавленным сахарам относятся все сахара, используемые в обработанных или готовых пищевых продуктах, таких как подслащенные напитки, зерновые и молочные десерты, конфеты, готовые к употреблению каши и дрожжевой хлеб, исключением является природный сахар, содержащийся в свежих фруктах и свежавыжатых соках [2]. При ежедневном потреблении этих продуктов многие не задумываются о том количестве сахара, которое потребляют, как демонстрирует недавно проведенное исследование португальских коллег, большинство населения недостаточно информировано в этом вопросе [4]. По мнению *Salvatore Carbone и соавторов*, рост потребителей избыточного количества углеводов в пищу был обусловлен сменой парадигмы здорового питания примерно с 60-х гг. XX века, когда начала широко пропагандироваться диета с низким содержанием жиров, хотя спустя 50 лет её обоснованность и была подвергнута сомнению [5]. В ответ на эти рекомендации потребители активно наращивали углеводы в ежедневном рационе, настолько, что к концу XX века потребление сахаров во всем мире, в том числе и за счёт скрытых, возросло в 3 раза [6]. Помимо увеличения массы тела, ожирения и сахарного диабета 2-го типа, диета с высоким содержанием углеводов связана с когнитивными нарушениями, негативными изменениями нейропластичности (дисфункция гиппокампа) [7], эмоциональными расстройствами (тревога и депрессия) [8], повышенным риском развития рака, окислительного стресса, воспалений [9]. Большое опасение вызывает негативная роль чрезмерного потребления сахара в развитии сердечно-сосудистой патологии. Ещё в 1967 г. *J. Yudkin и R. Watson* опубликовали работу, в которой высказали гипотезу о роли избыточного употребления сахара в пищу в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [10]. В последующем это предположение было

подтверждено в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали, что лица, потребляющие большое количество добавленных сахаров, особенно в подслащенных напитках, имеют более высокий риск дислипидемии [11], артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Проблема гиподинамии в современном обществе обсуждается давно. Физические упражнения лежат в основе профилактики большинства метаболических и хронических заболеваний, однако у современного человека множество барьеров, чтобы быть более активным: сидячая работа, использование автомобиля или общественного транспорта, чтобы добраться до работы, и повсеместное увлечение гаджетами (игры, просмотр фильмов, соцсетей и проч.). Влияние гиподинамии на развитие сердечно-сосудистой патологии показано в нескольких крупных международных исследованиях INTERHEART и INTERSTROKE [14, 15]. В целом, по данным ВОЗ, во всем мире с низкой физической активностью связано 6 % смертей (до 3,18 млн в год) [16].

Вредные привычки в XXI веке претерпели некоторую трансформацию, хотя никуда не исчезли. Курение электронных сигарет по своему вреду для организма не уступает обычным. Злоупотребление алкоголем продолжает оставаться острой проблемой, в том числе и в нашей стране, однако всё большее распространение, особенно среди молодёжи, имеет употребление энергетических напитков [17]. Последствия для здоровья так называемых энергетиков, продолжают активно изучаться. Известно, что за счёт содержания кофеина (количественное содержание производители не всегда регламентируют) они ответственны за разнообразные нарушения сердечного ритма, вазоспазм, подъёмы артериального давления, нарушения сна [17]. За счёт содержания сахара в своём составе (в одной банке напитка от 54 до 62 граммов добавленного сахара, что превышает максимально допустимую суточную дозу добавленных сахаров) потенцируют развитие ожирения, сахарного диабета [18]. При этом негативные влияния этих напитков были изучены в основном на здоровых молодых потребителях, последствия для лиц старшего возраста с наличием исходных коморбидных состояний не известны.

Психологический статус современного человека очень важен для его активного функционирования в обществе. Нарушения сна, тревожность, депрессия

входят в число самых распространённых проблем, ситуация с которыми на фоне пандемии COVID-19 заметно ухудшилась [19]. Взаимосвязь этих психологических проблем с пищевым поведением широко известна: тревожность, нарушения сна часто способствуют перееданию, увеличению частоты «перекусов» преимущественно с помощью тех же высококалорийных вредных продуктов, содержащих сахара [20]. В свою очередь, чрезмерное употребление простых углеводов также способствует развитию тревожности, депрессии, нарушений сна [21]. В конечном итоге, целый ряд психологических проблем испытывают люди с избытком массы тела [22]. Таким образом, замыкается порочный круг, разорвать который возможно пересмотрев свой пищевой рацион и пройдя консультирование у психотерапевта или психиатра.

Целью настоящего исследования стала комплексная оценка рациона питания, пищевых предпочтений, информированности о небезопасных для здоровья компонентах, содержащихся в продуктах питания, вредных привычек, некоторых психологических проблем, а также приоритетов self-менеджмента с целью улучшить своё здоровье среди активных жителей мегаполиса.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследовании приняли участие 120 респондентов (35 мужчин и 85 женщин) — социально активных и трудоспособных жителей мегаполиса (люди с инвалидностью, обострением хронических заболеваний, онкопатологией, химиотерапией в исследование не включались). Проведено прямое добровольное анонимное анкетирование по специально разработанному опроснику, включающему вопросы о питании, вредных привычках, отклонениях в психологическом статусе; риск развития сахарного диабета оценивался по валидизированной в РФ шкале FINDRISK; также проводилась оценка роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии респондентов.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы 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) ($M \pm SD$), данные, распределённые ненормально, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха — значения 25-го и 75-го перцентилей (Me (25p; 75p)). При сравнении независимых выборок, опираясь на характер распределения, использовали критерий Стьюдента либо тест Манна — Уитни. Для проверки значимости связи между двумя категоризованными переменными использовали хи-квадрат

Пирсона (χ^2), при небольшом объёме сравниваемых выборок — точный критерий Фишера (F). Статистически значимым было принято p -значение $<0,05$.

Результаты / Results

Группа женщин (Me возраста 24 (21; 39) года) по возрастному составу была сопоставима с группой мужчин (Me возраста 24 (21; 28,25) года) ($Z=0,60$; $U=1383,5$; $p=0,55$). Me роста женщин составила 165 (162,25; 170) см, у мужчин — 180,5 (176,5; 184) см, Me массы тела женщин 61 (53,63; 69) кг; у мужчин 78 (73; 87) кг. Подробная характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, статистические различия между группами были выявлены по ИМТ и числу участников с недостаточной массой тела. Согласно шкале FINDRISK можно проследить, что в целом около 40 % участников обоих полов имели повышенный в той или иной степени риск развития сахарного диабета.

Для оценки характера образа жизни каждому участнику анкетирования было предложено выбрать одно или несколько утверждений, которые подходят для него лично: «я курю», «я употребляю энергетические напитки», «я злоупотребляю алкоголем», «я часто (каждую неделю) ем продукцию фастфуда», «я мало занимаюсь спортом (веду малоподвижный образ жизни)», «ничего из вышеперечисленного мне не подходит». Респонденты, выбравшие последний вариант, рассматривались как люди, ведущие правильный образ жизни. Среди женщин данный вариант ответа выбрали 28,24 %, среди мужчин — 25,71 % ($p>0,05$), всего 27,5 % от общего числа участников исследования. Наибольшее число респондентов из каждой группы выбрало вариант «малоподвижный образ жизни» (61,18 % женщин, 48,57 % мужчин; $p>0,05$), всего 57,5 % от общего числа респондентов. Курильщики в целом составили 15,83 %; в группе женщин курят 11,76 %, в группе мужчин — 25,71 % ($p=0,058$); злоупотребляют алкоголем в целом 5 % респондентов; 3,53 % женщин и 10 % мужчин ($p>0,05$). В приёме энергетических напитков признались 10,59 % женщин и 25,71 % мужчин, при этом, согласно статистическому анализу, мужчины чаще подвержены данной вредной привычке ($F=0,049$; $p=0,035$). Всего 15 % респондентов употребляют энергетики, а у 2,5 % злоупотребление алкоголем сопровождается потреблением энергетиков. В целом потребителей энергетических напитков оказалось значительно больше злоупотребляющих алкоголем ($t=2,62$; $p<0,05$). Частое употребление продукции фастфуда среди женщин отмечено в 17,6 %, среди мужчин в 20 % случаев ($p>0,05$). В целом 18,33 % участников исследования каждую неделю потребляют нездоровую пищу. При сравнительном анализе пищевого рациона мужчин и женщин оценивали также ежедневное потребление в пищу свежих овощей и фруктов. Женщины, соглас-

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп мужчин и женщин по ИМТ, окружности талии и степени риска сахарного диабета согласно подсчётам баллов шкалы FINDRISK

Table 1

Characteristics of the compared groups of men and women by BMI, waist circumference and the degree of risk of diabetes mellitus according to the calculations of the FINDRISK scale scores

Признак	Женщины (n=85)	Мужчины (n=35)	Показатели статистики
Возраст, лет	24 (21; 39)	24 (21; 28,25)	Z=0,60; U=1383,5; p=0,55
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	22,04 (19,90; 25,14)	24,49 (23,15; 25,64)	Z=2,99; U=2004,5; p=0,0028
Число участников с нормальной массой тела, абс. (%)	53 (62,35 %)	24 (68,57 %)	$\chi^2=0,42$; p=0,52
Число участников с избытком массы тела, абс. (%)	14 (16,47 %)	8 (22,86 %)	F= 0,44; p=0,41
Число участников с ожирением разных степеней, абс. (%)	7 (8,24 %)	3 (8,57 %)	F= 1,0; p=0,95
Число участников с недостатком массы тела, абс. (%)	11 (12,94 %)	0	F=0,032; p=0,026
Число участников с нормальным значением окружности талии, абс. (%)	60 (70,59 %)	24 (68,57 %)	$\chi^2=0,048$; p=0,83
Число участников с увеличенным значением окружности талии, абс. (%)	25 (29,41%)	11 (31,43 %)	$\chi^2=0,048$; p=0,83
Число участников с очень высоким и высоким риском развития сахарного диабета по шкале FINDRISK (15–20 и более баллов), абс. (%)	5 (5,95 %)	1 (2,86 %)	F=0,67; p=0,49
Число участников с очень умеренным риском развития сахарного диабета по шкале FINDRISK (12–14 баллов), абс. (%)	5 (5,95 %)	3 (8,57 %)	F= 0,69; p=0,59
Число участников с незначительно повышенным риском развития сахарного диабета по шкале FINDRISK (7–11 баллов), абс. (%)	22 (26,19 %)	9 (25,71 %)	F= 1,0; p=0,99
Число участников с низким риском развития сахарного диабета по шкале FINDRISK (менее 7 баллов), абс. (%)	52 (61,90 %)	21 (60 %)	$\chi^2=0$; p=0,99
Участники с наличием сахарного диабета, абс.	1	1	F=0,50; p=0,51

но полученным результатам, ежедневно употребляют в пищу овощи и фрукты гораздо чаще (74,12 % случаев) по сравнению с мужчинами (54,29 %) ($\chi^2=4,51$; p=0,034).

Отдельное внимание при анкетировании было уделено вопросам потребления сахара, информированности о чрезмерном употреблении сладких продуктов, скрытых (добавленных) сахарах. Любовь к сладкому мужчины и женщины также испытывают примерно в равных долях (54,12 % женщин и 45,71 % мужчин (p>0,05)). Десерт ежедневно присутствует в рационе у 51,76 % женщин, 42,86 % мужчин (p>0,05) и у 49,17 % респондентов от общего числа. Информированность о скрытых (добавленных) сахарах оказалась ожидаемо невысокой. В общей группе 23,33 % респондентов ответили, что полностью осведомлены в этом вопросе, 25,83 % ничего не знают об этом, 50,84 % не уверены в своей информированности. Статистических различий между группами

мужчин и женщин не получено. Низкая информированность отмечена среди респондентов и по суточной норме потребления углеводов. В общей группе владеют информацией только 16,67 % респондентов. Статистических различий между группами мужчин и женщин выявлено не было. Однако установлена статистическая зависимость от возраста: в группе респондентов среднего и пожилого возраста (45–74 года) (n=19) не было ни одного респондента, знающего суточную норму потребления углеводов, в группе участников исследования молодого возраста, которых было подавляющее большинство (n=101), 20 респондентов дали верные ответы (F=0,04; p=0,034). Чуть лучше ситуация обстояла с информированностью о норме суточной калорийности пищи. В общей группе 36,67 % респондентов ответили правильно, статистических различий между группами мужчин и женщин также не выявлено: 42,86 % мужчин и 40 % женщин осведомлены в данном вопросе

($p>0,05$). Для оценки вреда для организма чрезмерного употребления сахара участникам исследования было предложено выбрать один или несколько вариантов ответов. Результаты отражены на рис. 1. Наибольшее число респондентов считает, что ожирение, кариес зубов и сахарный диабет являются наиболее распространёнными проблемами избыточного употребления сахаров, около трети участников исследования считают, что повышение холестерина и артериального давления также является неблагоприятным последствием сверхнормативного употребления сладких продуктов. Лишь незначительная часть проанкетированных лиц отметила воспаление в организме как следствие злоупотребления сахарами (см. рис. 1). Статистически значимое различие во мнениях мужчин и женщин коснулось гиперхолестеринемии. Мужчины не признают в большинстве случаев причинно-следственную связь в повышении уровня холестерина при повышенном потреблении сахаров: только 17,14 % отметили данный фактор в ответах по сравнению с 38,82 % женщин ($F=0,031$; $p=0,022$). Контролируют показатели липидного обмена регулярно 38,82 % женщин и 28,57 % мужчин ($p>0,05$), не интересуются этой информацией 12,94 % женщин и 22,86 % мужчин ($p>0,05$), большинство женщин (48,24 %) и мужчин (48,57 %) ($p>0,05$) хотели бы узнать свои показатели липидного спектра. Интересным можно считать тот факт, что при сравнении осведомлённости о состоянии своего липидного обмена участников, употребляющих энергетические напитки, и тех, кто их не упо-

требляет, получено статистически значимое различие не в пользу потребителей энергетиков. Среди потребителей энергетических напитков ($n=18$) только 11,11 % следят за уровнем липидного спектра по сравнению с 40,20 % участников исследования, не употребляющих данные вредные продукты ($n=102$) ($F=0,02$; $p=0,018$).

Для оценки приоритета в выборе здорового питания, всем участникам был задан вопрос: «От какого компонента в пищевых продуктах Вы откажетесь в первую очередь?» Несмотря на то что большинство респондентов хоть и не в полной мере, но владеет информацией о вреде избыточного потребления сахара, от данного компонента в продуктах питания участники исследования не спешат отказываться. Результаты опроса представлены на рис. 2.

Как видно из полученных результатов, пальмовое масло считают самым небезопасным компонентом в пищевых продуктах около трети всех опрошенных участников, затем следуют трансжиры, ГМО, сахар и ароматизаторы и красители. При сравнении ответов между группами мужчин и женщин ни по одному показателю не получено статистически значимого различия, так же как и при сравнении респондентов разных возрастных групп, что может свидетельствовать о едином мнении о вреде тех или иных компонентов продуктов питания в популяции.

Оценка психологического статуса респондентов включала вопросы о нарушениях сна, тревожности, сниженном настроении. Нарушения сна отметили 60 % женщин и 42,86 % мужчин ($p=0,087$).

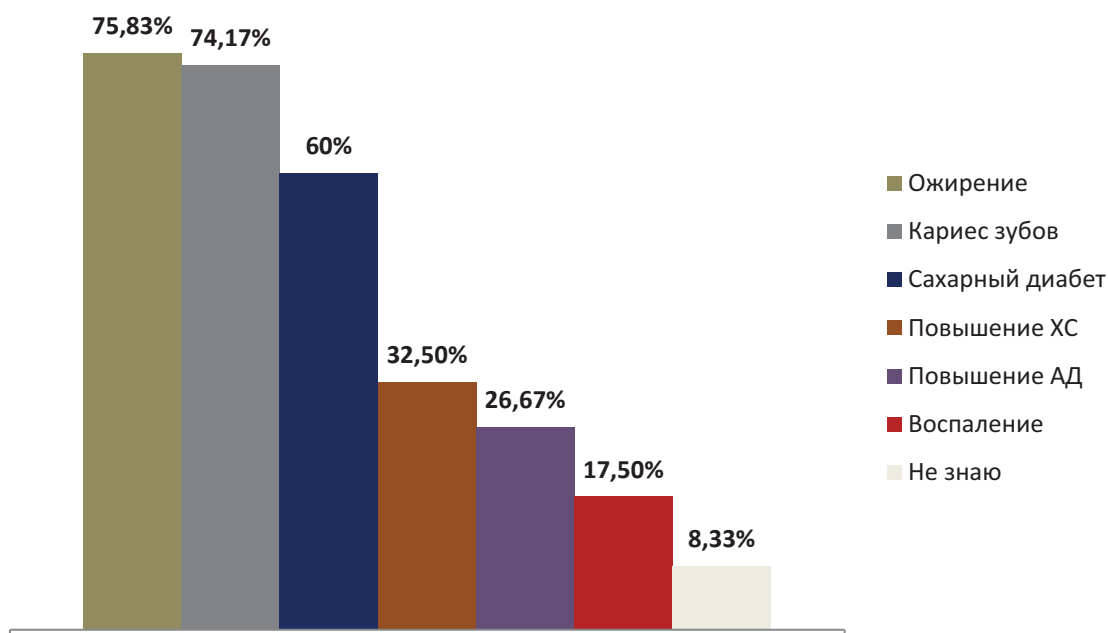


Рис. 1. Результаты оценки мнения респондентов ($n=120$) по негативным последствиям чрезмерного употребления сахара
Fig. 1. The results of the assessment of the respondents' opinion ($n=120$) on the negative consequences of excessive sugar consumption

Примечания: АД — артериальное давление; ХС — холестерин сыворотки крови.

Notes: BP — blood pressure; HC — serum cholesterol.

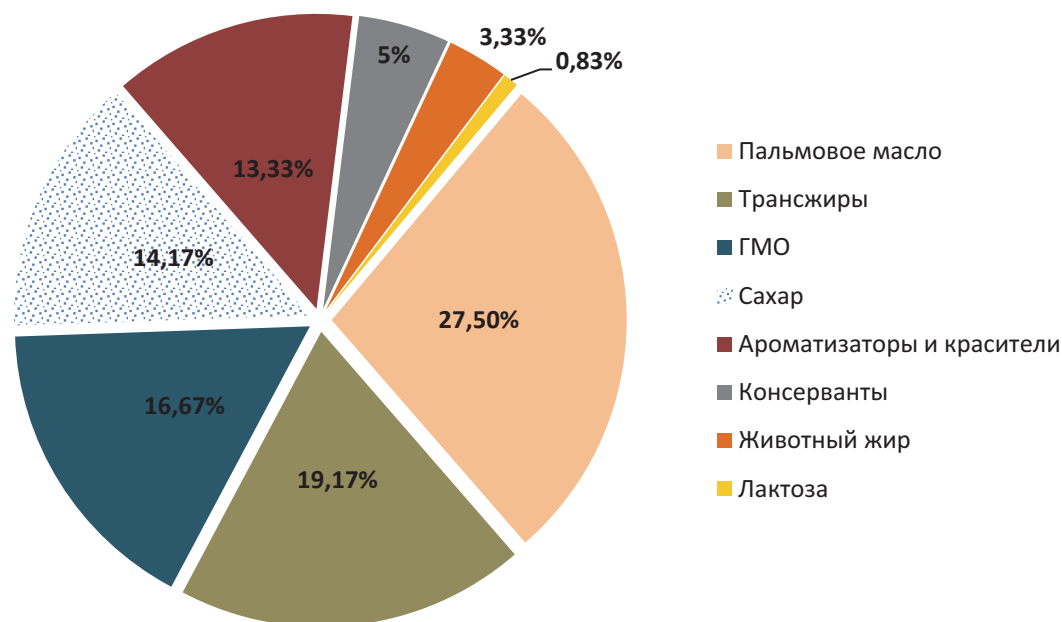


Рис. 2. Ответы респондентов ($n=120$) на вопрос: «От какого компонента в пищевых продуктах Вы откажетесь в первую очередь?»

Fig. 2. Respondents' answers ($n=120$) to the question: «Which component in food products will you give up first?»

В целом проблемы со сном отметили 55 % участников исследования. Чувство подавленности, сниженного настроения отметили 41,18 % женщин и 34,29 % мужчин ($p<0,05$) и 39,17 % респондентов в целом. Наиболее часто (66,67 %) депрессивные признаки регистрировались в группе потребителей энергетиков, что в сравнении с группой участников исследования, не употребляющих энергетические напитки, среди которых данный признак встречался у 34,3 %, имело яркую статистически значимую взаимосвязь ($F=0,017$; $p=0,010$; $K=0,237$ — средняя связь). Чувство постоянного беспокойства, немотивированной тревоги оказалось в наибольшей степени присуще женщинам (51,76 %) по сравнению с мужчинами (11,43 %) ($F=0,00003$; $p<0,01$). В целом о наличии тревожности сообщили 40 % респондентов общей группы.

На завершающем этапе оценки образа жизни активных людей было предложено поставить задачи для коррекции имеющихся нарушений с целью улучшения своего здоровья и оценить по 10-балльной шкале вероятность достижения поставленных целей. Среди мужчин и женщин были выявлены некоторые расхождения относительно поставленных задач в работе над собой, хотя по некоторым пунктам отмечалось единодушное мнение (табл. 2). Большинство мужчин и женщин приоритетом в улучшении своего образа жизни считают занятие спортом. Мужчины, несмотря на исходное преобладание в исследовании лиц с избытком массы тела, заметно в меньшей степени склонны к снижению массы тела, хотя статистически значимого различия между группами не выявлено (см. табл. 2).

В противоположность этому, мужчины активнее ставят задачу отказаться от потребления алкоголя и курения. Со стороны женщин, как было показано ранее, отмечается повышенная тревожность, возможно, поэтому среди приоритетных задач по коррекции образа жизни многие женщины выбирают улучшение психологического статуса (см. табл. 2).

Свои потенциальные успехи в выполнении поставленных задач мужчины и женщины оценивают одинаково: Ме баллов у женщин 7 (6; 8,75) и Ме баллов у мужчин 7 (6; 10) ($p=0,67$). Максимальным числом баллов (10 баллов) будущий результат оценили 15,29 % женщин и 20 % мужчин ($p<0,05$). При этом получено, что 20 % мужчин и 21,18 % женщин ($p<0,05$) ставят перед собой более 3 задач в нормализации образа жизни одновременно.

Обсуждение / Discussion

В XXI веке, несмотря на беспрецедентный научно-технический прогресс в медицине, не теряет актуальности, а скорее приобретает новый смысл, высказывание философа-гуманиста эпохи Возрождения Эразма Роттердамского: «Профилактика лучше лечения». Пандемия COVID-19 внесла свои негативные коррективы в образ жизни миллионов людей по всему миру, незывлемой основой поддержания здоровья являются немедикаментозные факторы — адекватная физическая нагрузка, рациональное питание, отказ от вредных привычек, нормальный психологический статус [19]. Самые распространённые неинфекционные патологии во всём мире — ожирение

Таблица 2

Задачи по коррекции образа жизни респондентов женщин и мужчин

Table 2

Tasks for correcting the lifestyle of respondents, women and men

Задачи по коррекции образа жизни	Женщины (n=85)	Мужчины (n=35)	Показатели статистики
Начать заниматься спортом, абс. (%)	54 (63,53 %)	23 (65,71 %)	$\chi^2=0,05$; $p=0,82$
Снизить массу тела, абс. (%)	37 (43,53 %)	10 (28,57 %)	$\chi^2=2,33$; $p=0,13$
Улучшить психологический статус, абс. (%)	48 (56,47 %)	9 (25,71 %)	$F=0,0025$; $p=0,003$
Улучшить сон, абс. (%)	42 (49,41 %)	15 (42,86 %)	$\chi^2=0,43$; $p=0,51$
Отказаться от сладкого, абс. (%)	17 (20 %)	9 (25,71 %)	$F=0,48$; $p=0,49$
Отказаться от энергетических напитков, абс. (%)	8 (9,41 %)	5 (14,29 %)	$F=0,52$; $p=0,44$
Отказаться от алкоголя, абс. (%)	3 (3,53 %)	7 (20 %)	$F=0,007$; $p=0,004$
Отказаться от курения, абс. (%)	4 (4,71 %)	6 (17,14 %)	$F=0,062$; $p=0,026$

и сахарный диабет 2-го типа, ведущими осложнениями которых являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, приводящие к инвалидности и преждевременной смерти пациентов, — на начальных стадиях своего развития могут корректироваться исключительно немедикаментозными мероприятиями, направленными на изменение образа жизни [3, 5, 16].

Проведённое исследование среди активных, трудоспособных людей высветило ряд проблем, которые требуют переосмысления и скорейшего разрешения. Вредные привычки в виде курения и злоупотребления алкоголем (особенно среди мужчин) постепенно вытесняются новым пагубным пристрастием — употреблением энергетических напитков. Судя по значительному числу лиц, которые при коррекции образа жизни ставят задачу отказаться от их употребления, негативные последствия этих вредных напитков уже сказываются на здоровье и самочувствии их потребителей. Особенно настораживает тот факт, что лица, употребляющие энергетики, страдают сниженным настроением, отмечают подавленность и, возможно, страдают депрессивными расстройствами, которые следует лечить при помощи врача психотерапевта или психиатра. Действительно, часто маскированная депрессия сопровождается астенией, которую с помощью энергетических напитков потенциально хотят «вылечить» эти люди, не осознавая последствий для своего организма. Невнимательность к своему здоровью среди лиц, употребляющих энергетики, можно проследить и по недостаточной их осведомлённости о состоянии своего липидного обмена.

Присутствие нездоровой пищи в ежедневном рационе активных людей не стало открытием. Большинство участников исследования осознают вред чрезмерного потребления простых углеводов, но при этом продолжают использовать в пищу продукты с их содержанием, причём многие сознательно ежедневно употребляют десерты и другие сладкие продукты. Ввиду повышенного риска сахарного диабета почти у половины участников исследования данные

результаты вызывают серьёзные опасения. Лица молодого возраста в большей степени информированы по аспектам правильного питания по сравнению с лицами среднего и пожилого возраста, возможно это связано с более активным использованием интернета и чтением различных электронных ресурсов по этой теме. Отказаться от употребления сладкого готов только каждый 4-й мужчина и примерно каждая 5-я женщина. В пищевом рационе мужчин по сравнению с женщинами выявлено недостаточное количество овощей и фруктов. Ежедневное употребление продукции фастфуда отмечено каждым 5-м респондентом. В целом приходится констатировать, что фактор нерационального питания может отрицательно сказаться на результате снижения массы тела — задачи, входящей в приоритетные направления коррекции образа жизни среди участников исследования.

В тройку самых небезопасных для здоровья компонентов пищевых продуктов респонденты внесли пальмовое масло, трансжиры и ГМО, лишь на четвёртом месте находится сахар. Безусловно, значительную роль, и небезосновательно, в просвещении по этой теме сыграли средства массовой информации и общественные обсуждения. Однако если оценить ситуацию с другой стороны, то пальмовое масло в основном содержится в сладких продуктах — кондитерских изделиях, а согласно опросу среди участников исследования, десерт присутствует в ежедневном рационе у половины участников, таким образом, можно предположить либо невнимательное ознакомление с составом употребляемых продуктов, либо не совсем честный выбор данного варианта ответа. Трансжиры часто обнаруживаются в продуктах быстрого приготовления, хлебобулочных изделиях, продукции фастфуда, которая также часто встречается в рационе участников исследования, поэтому отказ от этой вредной пищи поможет избежать употребления этого вредного компонента.

В рамках оценки психологического статуса отмечено много значимых проблем. Нарушения сна одинаково актуальны для лиц обоих полов. Этот важный

фактор может обуславливать проблемы с пищевым поведением, коррекция его является одним из приоритетных направлений в нормализации образа жизни. Почти половина опрошенных женщин и мужчин ставят перед собой эту задачу. Среди женщин одной из важнейших проблем также является тревожность; более половины женщин надеются в ближайшее время улучшить свой психологический статус. Известно, что многие нарушения психики влекут за собой чрезмерное потребление подчас нездоровой пищи, «заедание» проблем, именно в этом смысле психологическое консультирование может быть полезным инструментом в достижении поставленных целей.

Высокая самооценка будущих результатов работы над собой вселяет оптимизм, однако при этом настораживает многозадачность, которую ставят перед собой респонденты. Возможно, успех в решении проблем нездорового образа жизни кроется в поэтапном, но целенаправленном достижении конкретных этапов self-менеджмента.

Заключение / Conclusion

Образ жизни активных и трудоспособных лиц в XXI веке далёк от идеала. С приходом в РФ в 90-х гг. XX века западная культура фастфуда и сладких газированных напитков довольно прочно вошла сначала

в моду, а затем и привычку россиян. Отсутствие подчас личного времени и внимания к собственному здоровью приводит к тому, что обращение к врачу происходит не на начальной стадии заболевания, а при наличии осложнений. Повышение информированности и мотивации для коррекции нарушений образа жизни — приоритетные задачи современной профилактической медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Сергеева В. А. — концепция исследования, написание, статистический анализ и редактирование статьи; Липатова Т. Е. — концепция исследования, написание, редактирование статьи; Чамкина К. С, Ходюшова А. В. — литературный обзор, написание статьи.

Participation of authors. Sergeeva VA — research concept, writing, statistical analysis and editing of the article; Lipatova TE — research concept, writing, editing of the article; Chamkina KS, Khodyushova AV — literary review, writing of the article.

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

Чамкина Ксения Сергеевна

студентка 4-го курса, лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Ходюшова Анастасия Валерьевна

студентка 4-го курса, лечебного факультета 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

Chamkina Ksenia S.

4th year student of the Faculty of Medicine FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Khodyushova Anastasia V.

4th year student of the Faculty of Medicine FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia

Список литературы / References

1. World Health Organization Obesity and Overweight Fact Sheet. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 20 May 2022).
2. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders EW, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med.* 2014;174:516–24. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13563
3. Magriplis E, Michas G, Petridi E, et al. Dietary Sugar Intake and Its Association with Obesity in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2021;8(8):676. doi: 10.3390/children8080676
4. Prada M, Saraiva M, Garrido MV, Rodrigues DL, Lopes D. Knowledge about Sugar Sources and Sugar Intake Guidelines in Portuguese Consumers. *Nutrients.* 2020;12(12):3888. doi:10.3390/nu12123888
5. Carbone S, Billingsley HE, Lavie CJ. The Effects of Dietary Sugars on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Disease-Related Mortality: Finding the Sweet Spot. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2375–7. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.10.017
6. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: the toxic truth about sugar. *Nature.* 2012;482(7383):27–9. doi: 10.1038/482027a
7. Kanoski SE, Davidson TL. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol Behav.* 2011;103(1):59–68. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.003
8. Kim S, Shou J, Abera S, Ziff EB. Sucrose withdrawal induces depression and anxiety-like behavior by Kir2.1 upregulation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology.* 2018;130:10–7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.041
9. Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM, Parekh N. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Annu Rev Nutr.* 2018;38:17–39. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051805
10. Yudkin J. Sugar and ischaemic heart disease. *Practitioner.* 1967;198(187):680–3.
11. Welsh JA, Sharma A, Cunningham SA, Vos MB. Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among US adolescents. *Circulation.* 2011;123(3):249–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972166
12. Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, et al; International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure Research Group. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(4):695–701. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165456
13. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1455–61. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1455
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpu S et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
15. O'Donnell M, Xavier D, Liu L, Zhang H. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference. *Lancet.* 2010;376(9735):112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
16. Dumith SC, Hallal PC, Reis RS, Kohl HW. Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. *Prev Med.* 2011;53(1–2):24–8. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.02.017
17. Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Cervellin G, Lippi G, Earnest CP. Energy drink overconsumption in adolescents: implications for arrhythmias and other cardiovascular events. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):572–5. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.019
18. Heckman MA, Sherry K, de Mejia EG. Energy drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2010;9(3):303–17. doi: 10.1111/j.1541-4337.2010.00111.x
19. Сергеева В. А., Липатова Т. Е. Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2022;(1):64–71. [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).]. doi: 10.37489/2588-0519-2022-1-64-71
20. Moynihan AB, van Tilburg WA, 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
21. Jacques A, Chaaya N, Beecher K, Ali SA, Belmer A, Bartlett S. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;103:178–99. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.021
22. 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: 10.24411/2304-9529-2019-1400

Анализ распределения больных с диагнозом «немелкоклеточный рак лёгкого» (С33, 34) по получаемой ими медицинской помощи

Юркова Ю. П., Мерабишвили В. М., Левченко Е. В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Введение.* Рак лёгкого является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний как в России, так и в большинстве стран мира. Достаточно большой проблемой остаётся поздняя выявляемость данного заболевания в связи с его бессимптомным течением. *Цель.* Цель нашего исследования — проследить медицинский путь больного немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) от момента установления диагноза. *Материалы и методы.* Для анализа потребовалось объединение сведений из популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) и Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Санкт-Петербурга. Дополнительно была проанализирована информация по медицинским услугам, оплаченным Федеральным фондом обязательного медицинского страхования (ФФОМС), за высокотехнологичную медицинскую помощь. *Результаты.* На сегодняшний день ни одна медицинская система не позволяет проанализировать и полностью выстроить хронологию лечения онкологического больного. Для анализа были использованы данные с 2011 по 2020 год. В результате составлена карта полученной медицинской помощи более чем у 8 тыс. пациентов с диагнозом ррак НМРЛ. Анализ проводился на основании данных о больных НМРЛ, зарегистрированных в Санкт-Петербурге. *Выводы.* Для построения госпитальной модели пациента больного НМРЛ с целью рационального распределения медицинских затрат и адаптации системы здравоохранения к изменениям в структуре заболеваемости большое значение имеет стадия заболевания, на которой был установлен диагноз рак лёгкого, т. к. существенно изменяется процентное распределение получаемой больным медицинской помощи.

Ключевые слова: рак лёгкого; структура медицинской помощи; распределение по этапам получения медицинской помощи; стадия; лечение

Для цитирования:

Юркова Ю. П., Мерабишвили В. М., Левченко Е. В. Анализ распределения больных с диагнозом «немелкоклеточный рак лёгкого» (С33, 34) по получаемой ими медицинской помощи. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):37-44. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-37-44>

Поступила: 08 декабря 2021 г. **Принята:** 20 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

The analysis of healthcare resources in patients with non-small cell lung cancer

Yurkova YP, Merabishvili VM, Levchenko EV

NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg, Russia

Abstract. *Introduction.* Lung cancer (LC) is one of the leading causes of mortality in Russia and in all other the world. Late detection of LC is a healthcare system issue because of most of patients are asymptomatic. *Aim.* The aim of the study was to analyze the structure of healthcare resources in the group of patients with non-small cell LC (NSCLC) in St. Petersburg. *Materials and methods.* The database of electronic medical records was created by combining the information from National cancer register and governmental medical insurance system, which included the patient with NSCLC diagnosed between 2011 and 2020 years. The data about the high technology medical services received by patients was added in the database as well. *Results.* None of the existing electronic medical records system is able to make visible all the medical services received by a specific patient. The combined database gives the possibility to follow-up the history of around 8000 patients with NSCLC in St. Petersburg. *Conclusions.* When building the hospital model of the NSCLC patient aiming the rational planning of healthcare resources the stage of the disease is the most important because it is strongly linked with the healthcare resources provided to the patient.

Keywords: lung cancer; structure of medical care; distribution by stages of receiving medical care; stage; treatment

For citation:

Yurkova YP, Merabishvili VM, Levchenko EV. The analysis of healthcare resources in patients with non-small cell lung cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):37-44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-37-44>

Received: December 08, 2021. **Accepted:** May 20, 2022. **Published:** June 24, 2022

Введение / Introduction

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), доля рака лёгкого в структуре онкологической заболеваемости за 2008–2012 гг. составляла 13 %, в 2018 году — 11,6 % [6]. На сегодняшний день ни одна из медицинских систем не позволяет проследить реальный путь пациента, начиная с момента подозрения у него онкологического заболевания и до смерти, поэтому спрогнозировать потребность в необходимых медицинских услугах, лечебных манипуляциях, диагностических исследованиях возможно только теоретически по клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, опираясь на экспертные мнения. Перед нами стояла следующая цель — проследить медицинский путь больного в реальных условиях.

Были сформированы следующие задачи:

- при каком первом посещении пациенту изначально устанавливается диагноз рак лёгкого (С34) в медицинской документации (амбулаторный приём, экстренная или плановая госпитализация);
- получить информацию о том, с какой частотой и какая медицинская помощь по лечению немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) оказывается пациентам в течение их жизни от момента установления диагноза в соответствии со стадией заболевания.

Сформированный медицинский путь больного с раком лёгкого позволит в дальнейшем создать реальную госпитальную модель пациента, которая выявит несоответствия повседневной клинической практики с рекомендациями по ведению больных и предоставит основу для устранения данных разногласий. Данная модель позволит рассчитать и скорректировать внедряемые в практику новые дорогостоящие методы диагностики, спрогнозировать необходимые изменения, если произойдёт перелом в выявляемости ранних и поздних стадий. Для решения поставленных задач нам требовалось получить информацию по всем больным с диагнозом рака лёгкого в Санкт-Петербурге. С 2000 года — она была получена из ПРР СЗФО РФ, основные данные были: дата установления диагноза рака лёгкого и дата смерти пациента, если таковая имелась, стадия заболевания и морфологический тип. Для возможности оценки получаемого больным лечения и определения, в каких условиях оказания медицинской помощи был установлен диагноз, нами были запрошены анонимизированные данные из ТФ ОМС Санкт-Петербурга обо всех случаях злокачественных новообразований рака лёгкого и метастазов любой локализации (С34 и С77-78) по жителям Санкт-Петербурга, получавшим медицинские услуги с 2011 по октябрь 2020 г. Дополнительно были получены данные из отдела ВМП МИАЦ Санкт-Петербурга по тем же локализациям и за заявленный временной период.

Материалы и методы / Materials and methods

Рассматриваемый в модели медицинский путь пациента начинается с даты установления диагноза, за которую была принята наименьшая из дат между датой установления диагноза в ПРР и самой ранней датой в счетах за медицинские услуги. Из ПРР нами дополнительно были получены следующие данные: стадия, морфологическая верификация и дата смерти, при её наличии.

Вся полученная информация была сопоставлена при помощи программы Microsoft Access. По каждому пациенту в базу данных вносили следующую информацию: идентификационный номер пациента, диагноз, морфологический тип опухоли, дата установления диагноза, даты начала и окончания получаемой медицинской услуги, условия оказания медицинской помощи; код профиля полученной медицинской услуги, дата смерти, если данная информация имела в ПРР.

На основе сформированной базы данных была проанализирована вся медицинская помощь, получаемая пациентами за счёт государственных средств. Медицинская помощь, получаемая за счёт личных средств, средств добровольного медицинского страхования или других негосударственных источников финансирования, не учитывалась.

По коду профиля, указанному в медицинских счетах, все получаемые медицинские услуги были разделены на 8 групп:

- амбулаторный этап — амбулаторные медицинские услуги, включающие в себя диагностические, лабораторные и консультативные услуги, полученные амбулаторно, а также услуги, которые были оказаны скорой медицинской помощью;
- госпитальный этап — включает 7 групп:
 - ♦ хирургическое лечение с целью постановки диагноза;
 - ♦ хирургическое лечение с целью проведения основного хирургического лечения;
 - ♦ хирургическое лечение, связанное с осложнениями;
 - ♦ симптоматическое или паллиативное хирургическое лечение;
 - ♦ химиотерапевтическое лечение в стационаре;
 - ♦ лучевое лечение;
 - ♦ терапевтическое симптоматическое лечение в стационаре, связанное с предшествующим лечением или течением основного заболевания.

Дополнительно в модели были выделены два состояния, которые являлись конечными точками:

- этап «последнего контакта»;
- смерть больного.

Общее количество состояний в создаваемой модели составило 10 групп.

Периоды жизни, в которые больной не получал стационарное лечение от момента установления диагноза, были отнесены к амбулаторному этапу.

Если одному пациенту в течение недели было оказано несколько вариантов лечения из перечисленных выше групп (например, такие как услуги, оказанные скорой медицинской помощью, и хирургическое лечение в стационаре), в этом случае предпочтение отдавалось стационарному лечению. При пересечении в одну неделю стационарного лечения с разными вариантами предложенных групп (хирургия, химиотерапия или лучевая терапия) было принято решение проводить округление недели, на которой проводился второй вид лечения, в наибольшую сторону, при наличии возможности, для учёта всех переходов и разнесения их по разным неделям. Если дата последнего контакта или дата смерти пересекалась с каким-либо стационарным лечением, то нами производился учёт проводимого лечения, а дата последнего контакта или дата смерти переносилась на следующую неделю, это было сделано для возможности учёта всей медицинской помощи, полученной пациентом. Если дата последнего контакта и дата смерти попадали в одну неделю, то учитывалась дата смерти без перехода больного на этап «последнего контакта».

Таким образом, погрешность при расчётах составляет ± 1 неделя.

Результаты / Results

Количество анализируемых пациентов составило 68,9 % от общего числа заболевших раком лёгкого в Санкт-Петербурге с 2011 по 2019 г. [4]. Сформирован-

ная база данных с 2011 по 2020 г. включала 13 698 человек, из которых на основании морфологии для анализа было отобрано 8 002 человека с диагнозом «НМРЛ». Были исключены следующие морфологические коды: М-8032/3 — веретенноклеточный рак, БДУ, М-8041/3 — мелкоклеточный рак, БДУ и М-8043/3 — мелкоклеточный рак, веретенноклеточный [3].

Для оценки точности результатов 5-летнего наблюдаемая выживаемость выборки была сопоставлена с опубликованными данными за 2002–2006 гг. [5]. В таблице 1 представлено сопоставление 5-летней выживаемости за период 2002–2006 гг. и анализируемой группы с учётом стадии заболевания с датой установления диагноза с 2011 по 2015 г. у мужчин и женщин.

На основании сопоставления отмечено, что медиана выживаемости двух выборок по каждой стадии очень схожа. При сравнении данных 2002–2006 и 2011–2015 гг. отмечено существенное увеличение больных с установлением диагноза рак лёгкого на ранних стадиях, у мужчин на 15 %, у женщин — 21 %.

Из 8 002 больных, отобранных для построения медицинской модели НМРЛ, дополнительно были исключены 164 человека, так как у них отсутствовала стадия злокачественного новообразования (ЗНО).

В соответствии со стадией ЗНО было выделено четыре группы пациентов (табл. 2). Наименьший временной интервал, на которые был разделен весь период жизни после установления диагноза, составил 7 дней. Таким образом, было принято допущение, что в течение 7 дней пациенту может быть выполнен только один вид лечения. Конечной точкой лечебного пути у любого пациента выступала дата

Таблица 1

Данные наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком лёгкого (С33, 34), с учётом стадии заболевания, по г. Санкт-Петербургу, сравнение двух групп: 2002–2006 гг. (БД ПРР СЗФО) и 2011–2015 гг. (данные из модели)

Table 1

Observed 5-year survival of patients with LC (C33, 34) by stages, comparison of two groups: 2002–2006 (Population Cancer Registry Database Northwestern Federal District) and 2011–2015 (data from the model)

Период наблюдения		Стадии							
		Мужчины				Женщины			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
2002–2006	Кол-во	127	419	1038	872	38	106	249	246
	%	4,35	14,36	35,57	29,88	4,82	13,45	31,60	31,22
	1	80,3	60,8	35,0	14,3	89,5	62,9	34,9	14,6
	3	55,9	37,8	16,1	5,0	73,7	40,6	17,3	2,8
	5	48,8	30,2	14,0	4,0	60,5	33,8	15,3	2,0
2011–2015	Кол-во	435	488	1073	664	271	178	341	308
	%	15,91	17,85	39,25	24,29	24,02	15,78	30,23	27,30
	1	87,37	72,20	42,69	19,15	96,04	76,48	52,81	33,95
	3	66,62	38,29	11,97	3,46	84,42	48,62	20,42	12,03
	5	52,12	26,46	6,92	1,59	73,50	34,04	11,77	6,80

смерти или дата последнего контакта, т. е. самая поздняя дата, которая была указана в счетах за медицинские услуги, полученные пациентом. Эти два состояния анализировались нами как по отдельности, так и в совокупности, т. к. при переходе больного в любое из этих состояний получение им медицинской помощи прекращается.

В табл. 3 представлены группы медицинских услуг, выделенные в модели в численном и процентном распределении, при котором впервые в выставленном счёте за медицинские услуги у больного фигурировал диагноз «РЛ» по каждой стадии заболевания.

По каждой из анализируемых 4 групп в соответствии со стадией заболевания по неделям от момента установления диагноза был определён процент больных на каждом из предложенных медицинских этапов. В табл. 4 представлено распределение первых 100 недель от момента установления диагноза НМРЛ. При рассмотрении получаемой больными медицинской помощи у пациентов с I стадией заболевания на четвертой неделе от момента установления диагноза было выявлено снижение числа больных раком лёгкого, находящихся на амбулаторном этапе, данное снижение обусловлено увеличением

числа больных в этот период на этапе проведения основного хирургического и химиотерапевтического лечения, начиная с пятой недели плавное увеличение числа больных на амбулаторном этапе до 40-й недели, начиная с 50-й — снижение числа больных на этом этапе связано с существенным увеличением их на этапе «последнего контакта», т. е. они больше не были обнаружены нами в счетах за медицинские услуги, а начиная с восьмидесятой недели количество умерших больных становится более 10 % (10,97 %) от общего числа группы.

У пациентов со II стадией заболевания было выявлено два пиковых снижения амбулаторного этапа: на 2–3-й и 8-й неделе. На 2–3-й неделе это связано, так же как и на I стадии заболевания, с переходом больных на этап основного хирургического и химиотерапевтического лечения, а на 8-й — только за счёт увеличения числа больных на этапе химиотерапевтического лечения.

У пациентов с III и IV стадией заболевания снижение числа больных на амбулаторном этапе было выявлено на 2–3-й неделе в большей степени за счёт увеличения больных, перешедших на III стадии на этап основного хирургического и химиотерапевти-

Таблица 2

Число больных раком лёгкого в группах по стадиям онкологического процесса, включённых в анализ

Table 2

The size of patients groups by stages included in the analysis

	Нет стадии	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Общий итог
Количество человек в базе данных с НМРЛ (оба пола)	164	1659	1329	2708	2142	8002
%-ное распределение по стадиям анализируемой группы пациентов	2,05 %	20,73 %	16,61 %	33,84 %	26,77 %	100,00 %

Таблица 3

Распределение больных раком лёгкого по стадиям онкологического процесса в группах, включённых в анализ на момент установления диагноза

Table 3

Distribution of patients with LC according by stages and the time of diagnosis

	№	Группа первого контакта	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Абсол. числа	1	Амбулаторный этап (получение больными консультаций специалистов, диагностических и лабораторных исследований)	1201	998	2069	1665
	2	Госпитализация для проведения основного хирургического лечения	231	112	107	34
	3	Госпитализации для проведения терапевтического симптоматического лечения	102	121	315	274
	4	Другие этапы	125	98	217	169
	Итого человек		1659	1329	2708	2142
%	1	Амбулаторный этап (получение больными консультаций специалистов, диагностических и лабораторных исследований)	72,39	75,09	76,40	77,72
	2	Госпитализация для проведения основного хирургического лечения	13,92	8,43	3,95	1,59
	3	Госпитализации для проведения терапевтического симптоматического лечения	6,15	9,10	11,63	12,80
	4	Другие этапы	7,53	7,37	8,01	7,89

ческого лечения, а на IV стадии это обусловлено увеличением больных, получающих симптоматическую терапию, и переходом на этап «последнего контакта». Стоит отметить, что на IV стадии начиная с пятой по восемнадцатую неделю число умерших еженедельно увеличивается от 2,10 % до 3,13 %, это происходит за счёт уменьшения числа больных на остальных этапах, предложенных нами.

На IV стадии к двадцать третьей неделе от момента установления диагноза более чем с 50 % больных этой группы теряется контакт, и они переходят на этап «последнего контакта» или этап смерти. Для группы больных с III стадией заболевания схожая ситуация наблюдается на 50-й неделе, а для II стадии — на 90-й неделе.

Обсуждение / Discussion

На основании проведённого исследования нами получено процентное распределение больных с диагнозом НМРЛ по 10 предложенным группам, от момента установления диагноза и с периодом учёта в 7 дней.

По медицинской документации, от 72,39 % до 77,72 % диагноз рак лёгкого подтверждается на амбулаторном этапе. Также было выявлено, что от 7 % до 15 % больных, в зависимости от стадии заболевания, диагноз устанавливается в момент получения ими платной медицинской помощи, т. к. в счетах за медицинские услуги мы видим их уже как получающих специализированную медицинскую помощь (получающих хирургическое лечение по основному заболеванию, химиотерапевтическое или лучевое лечение) в стационарных условиях, на которую они не могут попасть без направления из амбулатории. Отдельно из этой группы стоит выделить пациентов с периферическими формами рака лёгкого, трудных для диагностики, и с I–II стадией, которые проходят первичное диагностическое исследование в стационаре и с получением срочного морфологического исследования врачи сразу выполняют радикальное оперативное вмешательство. От 6 % до 12 % на момент установления диагноза приходится на госпитализации, отнесённые в группу для проведения симптоматической терапии, что может быть связано с ухудшением состояния больного ещё без диагноза рак лёгкого и экстренной госпитализацией.

Полученная информация о распределении пациентов по группам медицинской помощи, предложенным в анализе, в соответствии со стадией заболевания позволяет нам спрогнозировать изменения, необходимые в системе здравоохранения, например

при увеличении доли ранних стадий НМРЛ. Так, при выявлении НМРЛ не на IV стадии, а на II дополнительно наблюдение и оказание больному медицинской помощи потребуются в среднем на 67 недель дольше, а значит, необходимо учесть увеличение потребности в медицинской помощи, которую можно рассчитать на основании полученных данных.

Анализируя по реестрам счетов получаемую больными медицинскую помощь, необходимо отметить, что из 8 002 больных около 3,8 % больных получали только амбулаторные услуги, как диагностические, так и лечебные. При выборочном контроле этих больных в БД ПРР СПб у них были выявлены записи о проведении основного хирургического или химиотерапевтического лечения, но так как эти услуги не были обнаружены нами в счетах на оплату ни в ТФОМС, ни в ФФОМС — это может означать, что оплата их производилась больным самостоятельно или за счёт других источников финансирования.

Выводы / Conclusions

Таким образом, для построения госпитальной модели пациента, больного НМРЛ, с целью рационального распределения медицинских затрат и адаптации системы здравоохранения к изменениям в структуре заболеваемости большое значение имеет стадия заболевания, на которой был установлен диагноз рак лёгкого, т. к. существенно изменяется процентное распределение получаемой больным медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare the absence of a conflict of interest.

Участие авторов. Юркова Ю. П. — сбор информации, проведение расчётов, анализ литературных данных, написание текста; Мерабишвили В. М. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Левченко Е. В. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Yurkova YP — collection of information, calculations, analysis of literary data, writing of the text; Merabishvili VM — analysis and interpretation of results, editing of the text; Levchenko EV — editing, final approval of the manuscript.

Таблица 4

%-ное распределение больных НМРЛ по группам медицинской помощи, предложенным в анализе, в течение 100 недель от момента установления диагноза по каждой стадии ЗНО

Table 4

% distribution of patients with non-small cell lung cancer according to the types of medical care and stage during 100 weeks from the time of diagnosis

Стадия	Названия строк	Недели с момента установления диагноза (% пациентов на каждом этапе от общего числа больных НМРЛ данной стадии)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	30	40	60	90	100
I стадия	Амбулаторный этап	72,27	68,29	67,09	66,00	68,17	68,84	71,49	72,94	75,41	74,98	82,94	82,04	77,40	68,54	57,20	52,86
	Хирургия диагностическая	2,65	2,29	2,05	1,81	1,63	1,21	1,08	0,84	0,66	0,72	0,48	0,06	0,06			
	Хирургия основная	13,92	17,78	19,05	19,59	17,42	16,52	14,04	13,44	12,00	12,60	4,34	0,48	0,18	0,24		0,18
	Хирургия осложнения	0,42	0,42	0,54	0,48	0,54	0,54	0,60	0,54	0,48	0,42	0,12	0,12	0,06			
	Хирургия симптоматическая			0,06	0,12	0,12	0,12	0,18	0,12	0,12	0,12						
	Лучевая терапия			0,06	0,06	0,06	0,06		0,12	0,06	0,18	0,24	0,18	0,12	0,12	0,06	0,06
	Химиотерапия	4,58	4,58	4,88	6,51	7,11	8,50	8,08	6,81	5,97	5,12	2,29	1,08	1,27	0,66	0,72	0,60
	Симптоматическая терапия, госпитализация	6,15	6,03	5,00	3,86	3,01	1,99	1,57	1,15	0,96	0,72	0,54	0,36	0,12	0,24	0,06	0,12
II стадия	Посл. контакт		0,60	1,27	1,57	1,93	2,11	2,83	3,92	4,16	4,82	8,02	13,14	16,58	22,36	29,29	32,25
	Смерть						0,12	0,12	0,12	0,18	0,30	1,02	2,53	4,22	7,84	12,66	13,92
	Амбулаторный этап	75,02	71,18	71,33	72,46	71,26	70,20	68,25	67,95	68,92	69,90	76,82	75,09	70,50	61,02	47,33	42,81
	Хирургия диагностическая	2,48	2,86	2,93	2,71	2,48	1,96	1,50	1,28	0,90	0,98	0,53		0,15		0,08	
	Хирургия основная	8,43	9,93	10,84	10,68	10,23	10,91	11,74	11,74	10,99	9,63	3,76	1,20	0,23	0,15	0,08	0,08
	Хирургия осложнения	0,30	0,30	0,23	0,15	0,23	0,53	0,83	0,68	0,53	0,75	0,30					
	Хирургия симптоматическая			0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,15	0,08	0,08		0,08	0,08			
	Лучевая терапия	0,08	0,15	0,15	0,23	0,38	0,45	0,38	0,38	0,53	1,43	0,68	0,45	0,30			
	Химиотерапия	4,59	5,57	5,94	6,47	8,58	9,63	10,61	11,29	11,51	10,84	6,17	3,16	2,26	1,35	1,13	0,83
	Симптоматическая терапия, госпитализация	9,18	9,33	7,30	5,27	4,29	3,39	3,16	2,48	1,88	1,73	1,35	0,38	0,15	0,15	0,08	0,23
	Посл. контакт		0,75	1,13	1,66	2,03	2,26	2,41	2,86	3,46	3,84	5,94	9,18	10,84	14,75	19,86	21,97
	Смерть			0,08	0,38	0,60	0,68	0,98	1,20	1,35	1,73	3,69	10,23	15,35	22,27	31,45	34,09

Таблица 4 (продолжение)

%-ное распределение больных НМРЛ по группам медицинской помощи, предложенным в анализе, в течение 100 недель от момента установления диагноза по каждой стадии ЗНО

Table 4

% distribution of patients with non-small cell lung cancer according to the types of medical care and stage during 100 weeks from the time of diagnosis

Стадия	Названия строк	Недели с момента установления диагноза (% пациентов на каждом этапе от общего числа больных НМРЛ данной стадии)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	30	40	60	90	100
III стадия	Амбулаторный этап	76,33	71,97	72,16	75,26	73,45	71,82	71,31	70,42	68,65	67,73	64,73	55,80	49,63	36,04	22,82	20,38
	Хирургия диагностическая	3,36	4,69	4,39	4,06	3,66	3,47	3,32	3,25	2,77	2,40	0,59	0,30	0,15		0,11	
	Хирургия основная	3,95	4,95	5,10	4,91	4,69	4,80	4,47	4,47	4,54	4,17	2,14	0,66	0,30	0,07	0,07	
	Хирургия осложнения	0,37	0,52	0,66	0,55	0,63	0,55	0,55	0,59	0,44	0,48	0,22	0,04		0,07	0,04	0,04
	Хирургия симптоматическая	0,07	0,11	0,22	0,15	0,22	0,22	0,22	0,18	0,15	0,11	0,11	0,15	0,04		0,04	
	Лучевая терапия	0,04	0,04	0,11	0,07	0,11	0,33	0,52	0,70	0,81	0,78	1,55	1,03	0,85	0,30	0,04	0,11
	Химиотерапия	4,25	5,24	6,76	7,64	10,19	11,85	12,15	12,67	13,74	14,40	13,22	7,20	4,10	2,33	1,62	0,89
	Симптоматическая терапия, госпитализация	11,63	11,85	9,23	4,95	3,73	2,62	2,03	1,44	1,59	1,33	0,81	0,52	0,52	0,41	0,04	0,04
	Посл. контакт		0,44	0,89	1,55	1,88	2,22	2,66	2,99	3,55	3,95	5,61	8,35	9,49	11,56	14,36	15,03
	Смерть		0,18	0,48	0,85	1,44	2,10	2,77	3,29	3,77	4,65	11,00	25,96	34,93	49,22	60,86	63,52
IV стадия	Амбулаторный этап	77,54	73,20	73,30	73,62	73,72	68,16	65,27	63,91	61,58	58,68	49,67	35,81	29,04	18,86	11,30	9,66
	Хирургия диагностическая	3,83	4,39	4,44	4,34	3,27	2,94	2,94	2,75	2,24	1,77	0,47	0,09	0,23	0,09	0,05	
	Хирургия основная	1,63	1,96	2,01	1,87	1,54	1,54	1,35	1,07	0,89	0,79	0,51	0,14	0,14	0,05		
	Хирургия осложнения	0,65	0,79	0,70	0,56	0,61	0,75	0,70	0,42	0,56	0,47	0,14	0,05	0,09			
	Хирургия симптоматическая	0,19	0,42	0,42	0,33	0,19	0,23	0,33	0,28	0,19	0,19	0,23		0,09			
	Лучевая терапия	0,05	0,14	0,28	0,65	0,75	0,89	0,93	0,98	0,75	1,12	0,75	0,23	0,56	0,19		
	Химиотерапия	3,13	3,87	5,14	6,21	7,10	9,24	10,27	9,62	10,27	11,53	8,73	5,23	2,94	1,45	0,98	0,47
	Симптоматическая терапия, госпитализация	12,98	12,89	8,92	5,56	2,94	2,66	2,47	2,19	1,87	1,31	0,84	0,56	0,28	0,09	0,14	0,05
	Посл. контакт		2,05	3,36	3,92	4,86	6,40	5,93	6,77	6,54	6,82	7,47	7,24	7,61	9,34	10,36	10,78
	Смерть		0,28	1,45	2,94	5,04	7,19	9,80	12,00	15,13	17,32	31,19	50,65	59,01	69,93	77,17	79,04

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юркова Юлия Петровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ula2@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5448-8115>

SPIN-код: 4697-6433

врач-статистик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мерабишвили Вахтанг Михайлович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

SPIN-код: 5705-6327

д. м. н., профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Левченко Евгений Владимирович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

SPIN-код: 2743-8968

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий торакальным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yurkova Yulia P.

Corresponding author

e-mail: ula2@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5448-8115>

SPIN code: 4697-6433

Medical statistician of NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg, Russia

Merabishvili Vakhtang M.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

SPIN code: 5705-6327

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the oncology statistic scientific group of NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg, Russia

Levchenko Evgeniy V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

SPIN code: 2743-8968

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Head of the department of thoracic surgery of NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Жуйкова Л. Д., Чойнзонов Е. Л., Ананина О. А., Ляхова Н. П., Пикалова Л. В. Заболеваемость раком лёгкого в различных городах мира (обзор). *Вопросы онкологии*. 2020;66(3):239–46. [Zhuikova LD, Choyznzonov EL, Ananina OA, Lyakhova NP, Pikalova LV. Lung cancer incidence in various cities of the world (review). *Voprosy onkologii*. 2020;66(3):239–46. (In Russ).].
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 252 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Ed by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ).].
3. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О) / сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джексон, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д. М. Паркин, Ш. Уилан; пер. с англ. А. В. Филочкиной; под ред. А. М. Беляева, О. Ф. Чепика, А. С. Артемьевой, А. А. Барчука, Ю. И. Комарова. — 3-е изд., 1 пересмотр. — СПб.: Вопросы онкологии, 2017. — 352 с. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej — onkologiya (МКБ-О) / Comp. E. Fritz, K. Percy, E. Jack, K. Shanmugaratnam, L. Sobin, D. M. Parkin, Sh. Whelan; translated from the English by A. V. Filochkina; edited by A. M. Belyaev, O. F. Chepik, A. S. Artemyeva, A. A. Barchuk, Yu. I. Komarov. 3rd edition, 1 revision. St. Petersburg: Voprosy onkologii, 2017. (In Russ).].

4. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учёта, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербакова. — СПб., 2020. — 236 с. [Merabishvili VM. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Five Issue / Ed. Prof. A. M. Belyaev, A. M. Shcherbakova. SPb., 2020. (In Russ).].
5. Мерабишвили В. М., Барчук А. С., Барчук А. А., Атрощенко А. В., Щербак А. М., Тарков С. А., Арсеньев А. И., Дёмин Е. В., Мерабишвили Э. Н., Прейс В. Г., Харитонов М. В., Чепик О. Ф. Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком лёгкого различных возрастно-половых групп на современном этапе. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015;55(2):72–82. [Merabishvili VM, Barchuk AS, Barchuk AA, Atroshchenko AV, Shcherbakov AM, Tarkov SA, Arseniev AI, Demin EV, Merabishvili EN, Preis VG, Kharitonov MV, Chepik OF. Morbidity, diagnosis, dynamics of histological structure, efficiency of treatment of lung cancer patients of different age-sex group at the modern level. *Preventive and clinical medicine*. 2015;55(2):72–82. (In Russ).].
6. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version) IARC Scientific Publication №166 / Ed. by Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Lyon, 2017. Available from: <https://ci5.iarc.fr>.

Фармакоэпидемиологический анализ влияния частоты назначения гиполипидемической терапии на смертность от болезней системы кровообращения в регионах Российской Федерации

Крысанов И. С.^{1,2,3}, Крысанова В. С.^{1,4}, Ермакова В. Ю.^{2,4}

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

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Болезни системы кровообращения (БСК) являются одной из ведущих причин смертности во всём мире, в том числе и в Российской Федерации (РФ). Согласно полученным данным исследования «ЭССЕ-РФ», к наиболее распространённому фактору риска развития БСК относится повышенный уровень холестерина. При этом среди препаратов, снижающих уровень холестерина, статины являются наиболее изученными. *Цель исследования* — проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования по оценке влияния частоты назначения гиполипидемической терапии на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности в регионах РФ. *Методика.* На первом этапе были проанализированы показатели численности населения, сердечно-сосудистой и общей смертности в 2012–2018 гг. для 84 субъектов РФ. Временной период анализа обусловлен сроками внедрения федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Далее была проанализирована частота назначения гиполипидемической терапии в высоких дозах в 84 регионах РФ в 2014–2018 гг. по данным IMS Health для 2 сегментов рынка (льготный и госпитальный). На основании объёмов продаж в натуральном эквиваленте было рассчитано количество пациентов, получающих высокие дозы статинов (ВСД) (аторвастатин 40 и 80 мг, розувастатин 20 и 40 мг). *Результаты.* На основании анализа сердечно-сосудистой смертности все 84 региона РФ были разделены на 3 группы: высокой, средней и умеренной смертности. В группе с высокой смертностью потребление ВСД в пересчёте на пациентов составляло в среднем 4,45 пациента на 100 000 населения, в группе со средней смертностью — 19,39 пациента, в группе с умеренной смертностью — 21,51 пациента. *Заключение.* Результаты проведённого исследования показали, что имеется связь между частотой применения ВСД и смертностью от БСК в регионах РФ. Данные результаты могут говорить об эффективности применения гиполипидемической терапии в условиях реальной практики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность; гиполипидемическая терапия; регионы РФ; фармакоэпидемиологический анализ

Для цитирования:

Крысанов И. С., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю. Фармакоэпидемиологический анализ влияния частоты назначения гиполипидемической терапии на смертность от болезней системы кровообращения в регионах Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):45–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-45-54>

Поступила: 12 мая 2022 г. **Принята:** 15 мая 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

Pharmacoepidemiological analysis of the effect of lipid-lowering therapy on cardiovascular mortality in the regions of the Russian Federation

Krysanov IS^{1,2,3}, Krysanova VS^{1,4}, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUPE, Moscow, Russia

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Moscow, Russia

³ — FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

⁴ — FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow, Russia

Abstract. *Objectives.* Cardiovascular diseases (CVD) are one of the leading causes of death worldwide, including Russia. According to the data obtained from the ESSE-RF study, the most common risk factor for the development of CVD is high level of cholesterol. At the same time, among drugs that lower cholesterol levels, statins are the most studied. The main aim of

the study was to conduct a retrospective pharmacoepidemiological study to assess the effect of hypolipidemic therapy on overall and cardiovascular mortality in the regions of the Russian Federation. *Methods.* At the first stage, the indicators of population, cardiovascular and overall mortality in 2012–2018 were analyzed for 84 subjects of the Russian Federation. The time period of the analysis is determined by the timing of the implementation of the Federal project "Combating Cardiovascular Diseases". Next, we analyzed the frequency of prescribing lipid-lowering therapy in high doses in 84 regions of the Russian Federation in 2014–2018, according to IMS Health for 2 market segments (preferential and hospital). The number of patients receiving high-dose statins (HDS) (atorvastatin 40 and 80 mg, rosuvastatin 20 and 40 mg) was calculated based on sales volumes in natural terms. *Results.* Based on the analysis of cardiovascular mortality, all 84 regions of the Russian Federation were divided into 3 groups: high, medium and moderate mortality. In the high-mortality group, HDS consumption per patient averaged 4.45 patients per 100,000 population, in the moderate-mortality group, 19.39 patients, and in the moderate-mortality group, 21.51 patients. *Conclusions.* The results of the study showed that there is a relationship between the frequency of HDS use and cardiovascular mortality in the regions of the Russian Federation. These results may indicate the effectiveness of lipid-lowering therapy in real practice.

Keywords: cardiovascular mortality; lipid-lowering therapy; regions of the Russian Federation; pharmacoepidemiological analysis

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. Pharmacoepidemiological analysis of the effect of lipid-lowering therapy on cardiovascular mortality in the regions of the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(2):45–54. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-45-54>

Received: May 12, 2022. **Accepted:** May 15, 2022. **Published:** June 24, 2022

Введение / Introduction

Болезни системы кровообращения (БСК) являются одной из ведущих причин смертности во всём мире, в том числе и в Российской Федерации (РФ) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году в мире было зарегистрировано 55,4 млн случаев смерти, из которых 55 % пришлось на 10 основных причин. Среди основных причин смерти к группе неинфекционных заболеваний относится 7 из 10 причин, на долю которых пришлось 44 % всех смертей. В течение длительного времени лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца и инсульт, на долю которых приходится 16 % и 11 % от общего числа смертей соответственно [2].

По прогнозам экспертов, мировое бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) будет расти и дальше, в большей степени это будет характерно для экономически развитых стран с высоким уровнем дохода в связи с возрастной структурой населения [2–4].

Согласно рекомендациям ВОЗ, одним из показателей для оценки глобального бремени болезней является такой показатель, как количество лет жизни, утраченных в результате преждевременного наступления смерти и инвалидности (DALY, disability-adjusted life year). Данный показатель позволяет оценить не только уровень качества оказываемой медицинской помощи, но и состояние всей системы здравоохранения в стране. Результаты первого исследования глобального бремени болезней были опубликованы ещё в 1993 г. в рамках Отчёта о мировом развитии (World Development Report) [5]. В 2012 г. Россия только вследствие ССЗ потеряла 181 DALY на 1000 человек, включая 107 лет по

причине ишемической болезни сердца, в то время как во Франции и Израиле этот показатель составил 12 и 10 лет соответственно, а ожидаемая продолжительность жизни в РФ ниже, чем в странах ЕС, на 8–11 лет [6, 7]. Обновлённые данные за 2016 г. показали, что в России лидирующие позиции в отношении показателя потерянных лет жизни (YLLs, years of life lost) сохранили за собой ССЗ, в том числе ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь. В целом, на ССЗ в 2016 г. приходилось 562,8 смерти на 100 тыс. населения и 9998,2 DALY на 100 тыс. населения. При этом 48,5 % смертей были связаны с метаболическими факторами риска, отдельно можно отметить роль такого фактора риска, как высокий уровень холестерина — у мужчин он занял 4-е место, у женщин 2-е место [8]. По последним данным проекта, ССЗ в 2019 г. привели к 18,6 млн смертей и потере 393 млн DALY на глобальном уровне. Если говорить про Россию, в частности, то лидирующие позиции в структуре причин смерти остаются прежними, а среди факторов риска для обоих полов всех возрастов высокий уровень холестерина занимает 6-е место [9].

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, смертность от БСК в России в 2020 г. составила 640,8 случая на 100 тыс. населения при уровне заболеваемости 4,3 млн пациентов [10, 11]. По ранее проведённым оценкам отечественных исследователей, экономический ущерб от ССЗ в 2016 г. составил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2 % валового внутреннего продукта [12].

Таким образом, в России бремя болезней системы кровообращения и их доля в общей структуре смертности занимает значительную часть, по данным 2020 г., она составила 44 %, при этом на долю новообразований пришлось только 14 % [10]. В сравнении, например, со странами Европейского союза,

в структуре общей смертности у них на долю ССЗ приходится 46 % у женщин и 38 % у мужчин, а на долю новообразований 18 % у женщин и 22 % у мужчин [13]. Данная особенность обуславливает высокую актуальность проведения профилактических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму факторов риска развития БСК и связанной с ними потери трудоспособности.

В свою очередь, развитие БСК связывают с факторами риска (ФР), среди которых выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, отягощённая наследственность по ССЗ, к модифицируемым — дислипидемия, повышенное артериальное давление, курение, сахарный диабет 2-го типа и компоненты нездорового образа жизни (ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов) [1]. В рамках крупного многоцентрового, наблюдательного исследования «ЭССЕ-РФ» («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации») проводилась оценка распространённости основных поведенческих и биологических ФР неинфекционных заболеваний среди взрослого населения РФ в 2012–2013 гг. в зависимости от пола и возраста (рис. 1). Согласно полученным данным, к наиболее распространённому фактору риска развития БСК в РФ относится повышенный уровень холестерина [14]. Так, в продолжении наблюдательного исследования с включением уже 13 регионов РФ распространённость гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составляла $58,4 \pm 0,34$ % и колебалась от 50,1 % в Кемеровской области до 67,0 % в Приморском крае и 67,6 % в Воронежской области [15].

На примере 20 360 человек без гиполипидемической терапии было показано, что среднее значение общего холестерина составило у мужчин $5,31 \pm 1,15$ ммоль/л и у женщин — $5,48 \pm 1,18$ ммоль/л [16]. Оценка распространённости нарушений липидного спектра в популяции согласно классификации из рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий 2011 г. [17] показала, что только для 45,1 % популяции характерен нормальный уровень общего холестерина ($< 5,2$ ммоль/л), у 31,9 % отмечается «умеренно повышенный» уровень ($5,2–6,2$ ммоль/л), а для 23,0 % отмечено «выраженное» повышение уровня общего холестерина ($> 6,2$ ммоль/л) [16].

В мировой практике уже было показано, что именно 3 ФР: повышенный уровень холестерина, курение и повышенное артериальное давление — в большей степени ответственны за развитие БСК [15, 16]. Представленная работа демонстрирует, что в отечественной популяции достаточно высока доля пациентов, которым требуется обязательная медикаментозная коррекция нарушений липидного спектра — у 23 % лиц из популяции имеется выраженное повышение уровня общего холестерина $> 6,2$ ммоль/л, у 20,6 % выраженное повышение уровня липопротеинов низкой плотности $> 4,2$ ммоль/л, а у 7,7 % лиц из популяции уровень липопротеинов низкой плотности $> 4,9$ ммоль/л [16].

Согласно отечественным рекомендациям к средствам, влияющим на уровень дислипидемии, относятся статины, ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике, ингибиторы PCSK9 (пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9), фибраты, препараты, содержащие n-3 — полиненасыщенные жирные кислоты [1]. Среди данной группы препаратов



Рис. 1. Распространённость факторов сердечно-сосудистого риска в РФ [14]

Fig. 1. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russia [14]

статины являются наиболее изученными, их роль в профилактике ССЗ была показана по результатам многочисленных клинических исследований. Крупнейший метаанализ 26 исследований с участием 170 000 пациентов показал снижение случаев инфаркта миокарда, смерти от ишемической болезни сердца, инсульта на 22 % при снижении уровня липопротеинов низкой плотности на 1,0 ммоль/л [18].

В настоящее время на территории РФ представлены следующие препараты (в порядке убывания величины гиполипидемического эффекта): розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, аторвастатин — 10, 20, 30, 40 и 80 мг, питавастатин — 1, 2 и 4 мг, симвастатин — 10, 20 и 40 мг, флувастатин — 40 и 80 мг. Максимальное снижение липопротеинов низкой плотности (на 50–55 %) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина [1].

В связи с высокой актуальностью проблемы на уровне государства реализуется национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого была поставлена задача — снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста до 350 случаев на 100 тыс. населения, в том числе смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. населения [19]. Для реализации поставленной цели был утверждён федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», в рамках которого организована работа по улучшению качества оказания специализированной медицинской помощи, качества диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими ССЗ, а также обеспечение их необходимыми лекарственными препаратами и мониторинг их состояния для предотвращения обострения хронических заболеваний и профилактики развития осложнений. То есть проект направлен за период с 2018 года по 2024 год на снижение смертности от ССЗ на 23,4 %, больничной летальности от острого коронарного синдрома — до 8 % и острого нарушения мозгового кровообращения — до 14 % [20].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным оценить уровень охвата населения регионов РФ гиполипидемической терапией и связь с показателями общей и сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, **целью настоящего исследования** стало проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования по оценке влияния частоты назначения гиполипидемической терапии на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности в регионах РФ.

Задачи исследования:

- поиск и анализ эпидемиологических данных по численности населения регионов РФ, показателей общей и сердечно-сосудистой смертности;
- анализ данных по частоте назначения гиполипидемической терапии в высоких дозах в регионах РФ;

- разработка и построение модели, оценивающей связь между размером закупок гиполипидемических препаратов в регионах РФ и показателями общей и сердечно-сосудистой смертности.

Гипотеза исследования / Research hypothesis

Увеличение числа пациентов, получающих гиполипидемическую терапию в высоких дозах, на уровне регионов РФ приводит к снижению показателей сердечно-сосудистой и общей смертности.

Материалы и методы / Materials and methods

В рамках ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа на первом этапе были проанализированы показатели численности населения, сердечно-сосудистой и общей смертности с 2012 по 2018 г. для 84 субъектов РФ по данным Федеральной службы государственной статистики [10, 11]. Временной период анализа обусловлен сроками внедрения на территории РФ федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [20], так как представляется актуальным оценить реальную практику назначения гиполипидемической терапии до внедрения широкомасштабной государственной программы, на фоне которой отмечается увеличение охвата оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ.

Далее были проанализированы данные по частоте назначения гиполипидемической терапии в высоких дозах в 84 регионах РФ с 2014 по 2018 г. на основании данных маркетингового исследования фармацевтического рынка, проведённого IMS Health. Маркетинговые данные по объёмам продаж представлены для 2 секторов рынка: льготного и госпитального сегмента.

Для настоящего исследования были извлечены данные по объёмам продаж (в натуральном эквиваленте) для следующих препаратов:

- аторвастатин 40 и 80 мг;
- розувастатин 20 и 40 мг.

Данные препараты были выбраны, так как для них характерно максимальное снижение липопротеинов низкой плотности (на 50–55 %) [1], что должно в наибольшей степени отражаться на показателях сердечно-сосудистой смертности.

На основании объёмов продаж в натуральном эквиваленте было рассчитано количество пациентов, получающих высокие дозы статинов, для каждого анализируемого региона. При расчёте количества пациентов, получающих терапию, было сделано допущение, что пациент получает в среднем 1 таблетку в день с комплаентностью не выше 70 % [21, 22].

В рамках основного анализа рассматривался период государственных закупок гипополипидемических препаратов в 2017 г., эти данные сопоставлялись с показателями сердечно-сосудистой смертности в регионах РФ в 2018 г. Было принято допущение, что назначенная лекарственная терапия в 2017 году будет оказывать влияние на показатели сердечно-сосудистой смертности в 2018 г.

Результаты / Results

На первом этапе были проанализированы официальные эпидемиологические данные, для показателей общей и сердечно-сосудистой смертности были выделены 10 регионов с наиболее высокими и низкими показателями.

В отношении показателя общей смертности среди 10 регионов с наиболее высоким уровнем значение показателя варьировало от 17,2 до 15,5 умершего на 1000 населения, среди 11 регионов с наименьшим уровнем — от 9 до 3,1 на 1000 населения в 2018 году (табл. 1). Среди регионов с наименьшим уровнем общей смертности было рассмотрено 11, так как при выделении 10 регионов пограничное значение уровня общей смертности составило 9 умерших на 1000 населения, которое было установлено для 2 регионов — Ненецкого автономного округа и Карачаево-Черкесской Республики. Как показывает анализ, наиболее высокий уровень общей смертности характерен для регионов Центрального федерального округа — 7 из 10 регионов располагаются в данном федеральном округе. При этом наименьший уровень общей смертности характерен для регионов 2 федеральных округов (Северо-Кавказский и Уральский).

В ходе анализа показателя сердечно-сосудистой смертности все 84 региона РФ были разделены на 3 группы (рис. 2):

- высокая смертность от БСК — более 800 смертей на 100 тыс. населения в год;
- средняя смертность от БСК — 800–600 смертей на 100 тыс. населения в год;
- умеренная смертность от БСК — менее 600 смертей на 100 тыс. населения в год.

В первую группу вошли 4 региона, во вторую — 37, в третью — 43 (табл. 2). Если сопоставлять с показателями общей смертности, то регионы, занимающие 1-е и 3-е места, сохранили своё положение (Псковская и Новгородская области). В отношении других регионов с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности все регионы (Орловская и Владимирская области) входили в топ-10 регионов с высокими показателями общей смертности, но при этом могли занимать другие места в рейтинге регионов с самыми высокими показателями общей смертности, так Орловская область, занимая 2-е ме-

Результаты анализа уровня общей смертности среди 84 регионов РФ в 2018 году

Таблица 1

Table 1

Results of the analysis of the overall mortality rate among 84 regions of the Russian Federation in 2018

Регионы РФ / Regions of the Russian Federation	Количество умерших на 1000 населения / Number of deaths per 1,000 population
10 регионов с наиболее высоким уровнем общей смертности	
Псковская область	17,2
Тверская область	16,8
Новгородская область	16,7
Тульская область	16,2
Ивановская область	16,1
Владимирская область	16
Орловская область	15,8
Тамбовская область	15,6
Смоленская область	15,5
Курганская область	15,5
11 регионов с наиболее низким уровнем общей смертности*	
Ненецкий авт. округ	9
Карачаево-Черкесская Республика	9
Республика Тыва	8,8
Кабардино-Балкарская Республика	8,2
Тюменская область	7,9
Республика Саха (Якутия)	7,8
Ханты-Мансийский авт. округ — Югра	6,3
Республика Дагестан	4,8
Ямало-Ненецкий авт. округ	4,7
Чеченская Республика	4,4
Республика Ингушетия	3,1

Примечание: * — было выделено 11 регионов, так как пограничное значение уровня общей смертности (9 умерших на 1000 населения) было характерно для 2 регионов РФ — Российская Федерация.

Note: * — 11 regions were identified, since the borderline value of the level of overall mortality (9 deaths per 1 thousand population) was characteristic of 2 regions of the Russian Federation.

сто среди регионов с высокой сердечно-сосудистой смертностью, оказалась на 7-м месте по показателю общей смертности, а Владимирская область (4-е место среди регионов с высокой сердечно-сосудистой смертностью) заняла 6-е место по уровню общей смертности.

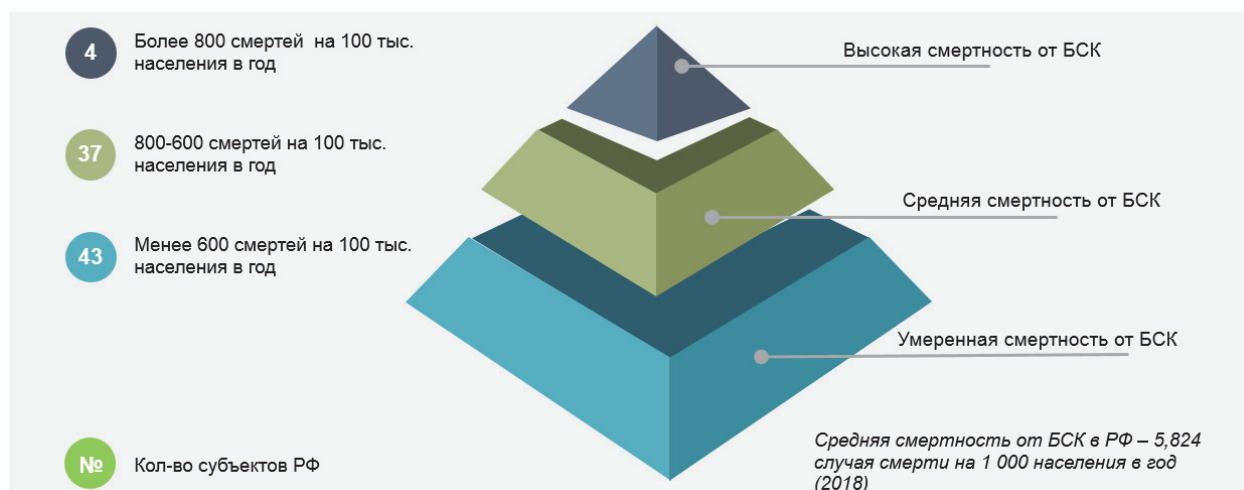


Рис. 2. Распределение показателей смертности от БСК в 84 субъектах РФ

Fig. 2. Distribution of mortality rates from cardio-vascular diseases in 84 regions of the Russian Federation

Примечания: БСК — болезни системы кровообращения; РФ — Российская Федерация.

Notes: БСК — CVD — cardiovascular diseases; РФ — RF — Russian Federation.

Таблица 2

Классификация регионов РФ в зависимости от уровня показателя сердечно-сосудистой смертности

Table 2

Classification of regions of the Russian Federation depending on the level of cardiovascular mortality

№	Регионы с высокой смертностью от БСК / Regions with high cardiovascular mortality	Регионы со средней смертностью от БСК / Regions with average cardiovascular mortality	Регионы с умеренной смертностью от БСК / Regions with moderate cardiovascular mortality
1	Псковская область	Еврейская автономная область	Республика Татарстан (Татарстан)
2	Орловская область	Пензенская область	Курганская область
3	Новгородская область	Костромская область	Челябинская область
4	Владимирская область	Республика Крым	Красноярский край
5		Архангельская область	Кемеровская область
6		Саратовская область	Ярославская область
7		Тверская область	Ивановская область
8		Брянская область	Республика Северная Осетия — Алания
9		Вологодская область	Астраханская область
10		Республика Карелия	Алтайский край
11		Белгородская область	Республика Башкортостан
12		Ульяновская область	Камчатский край
13		Курская область	Республика Марий Эл
14		Калужская область	Ленинградская область
15		Волгоградская область	Омская область
16		Пермский край	Республика Коми
17		Кировская область	Краснодарский край
18		Тульская область	Удмуртская Республика
19		Смоленская область	Калининградская область
20		Нижегородская область	г. Москва
21		Свердловская область	Тюменская область без автономии
22		Приморский край	Забайкальский край
23		Оренбургская область	Чувашская Республика (Чувашия)

Таблица 2 (продолжение)

Классификация регионов РФ в зависимости от уровня показателя сердечно-сосудистой смертности

Table 2

Classification of regions of the Russian Federation depending on the level of cardiovascular mortality

№	Регионы с высокой смертностью от БСК / Regions with high cardiovascular mortality	Регионы со средней смертностью от БСК / Regions with average cardiovascular mortality	Регионы с умеренной смертностью от БСК / Regions with moderate cardiovascular mortality
24		Республика Хакасия	Магаданская область
25		г. Санкт-Петербург	Московская область
26		Иркутская область	Томская область
27		Липецкая область	Амурская область
28		Ростовская область	Республика Бурятия
29		Республика Адыгея	Чукотский авт. округ
30		Воронежская область	Республика Алтай
31		Хабаровский край	Республика Мордовия
32		Ставропольский край	Республика Калмыкия
33		Тамбовская область	Кабардино-Балкарская Республика
34		Новосибирская область	Сахалинская область
35		Рязанская область	Республика Саха (Якутия)
36		Самарская область	Карачаево-Черкесская Республика
37		Мурманская область	Тюменская область
38			Республика Тыва
39			Ханты-Мансийский авт. округ — Югра
40			Чеченская Республика
41			Республика Дагестан
42			Ямало-Ненецкий авт. округ
43			Республика Ингушетия

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения.

Note: BCK — CVD — cardiovascular diseases.



Рис 3. Связь между потреблением высоких доз статинов и сердечно-сосудистой смертностью

Fig. 3. Association between high-dose statin use and cardiovascular mortality

Примечание: ВДС — высокие дозы статинов.

Note: BCK — HDS — high doses of statins.

Далее с учётом распределения всех регионов на 3 группы в зависимости от уровня сердечно-сосудистой смертности было рассчитано отношение количества пациентов, получающих высокие дозы статинов, к общему населению региона на 100 тыс. населения. Таким образом, анализ потребления статинов в высоких дозах в регионах показал, что в группах с умеренной и средней сердечно-сосудистой смертностью потребление статинов было значительно выше, чем в группе с высокой смертностью (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, в группе с высокой сердечно-сосудистой смертностью потребление высоких доз статинов в пересчёте на пациентов составляло в среднем 4,45 пациента на 100 000 населения, в группе со средней смертностью — 19,39 пациента и в группе с умеренной смертностью — 21,51 пациента. При этом необходимо отметить, что прирост в потреблении статинов между группами высокой и средней смертности составляет +335 %, между группами высокой и умеренной смертности — +383 %. Можно отметить, что увеличение для групп средней и умеренной смертности уже незначительно при сравнении показателей между собой. Т. е. достигнув уровня приблизительно в 20 пациентов, получающих высокие дозы статинов за счёт средств бюджета различных уровней, этот показатель практически перестаёт оказывать дальнейшее влияние на уровень смертности от БСК.

Подтверждение данной гипотезы можно рассмотреть на примере нескольких регионов из различных групп сердечно-сосудистой смертности. Так, на примере Кемеровской области, которая относится к регионам с умеренной смертностью от БСК, продемонстрировано, что среднее потребление высоких доз статинов в регионе находится на уровне 50 пациентов на 100 000 населения, что в 2 раза выше среднего значения по группе, при этом уровень сердечно-сосудистой смертности в регионе составляет 582,2 случая на 100 000. В другом регионе, который относится к группе со средним уровнем сердечно-сосудистой смертности, в Курской области, среднее потребление статинов в высоких дозах находится на уровне 26 пациентов на 100 000 населения, при этом уровень смертности в регионе находится на уровне 705,0 случая на 100 000. В регионе с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности — Псковская область — среднее потребление высоких доз статинов составило всего 10 пациентов на 100 000 населения, при этом уровень смертности от болезней системы кровообращения составляет 1084,5 случая на 100 000, что является самым высоким показателем среди всех регионов России.

Обсуждение / Discussion

В настоящее время роль гиполипидемической терапии не вызывает сомнения, так как высокий уровень холестерина является одним из ключевых факторов риска развития ССЗ. В ряде стран уже длительное

время проводятся популяционные исследования по оценке уровня холестерина. Например, в продолжительном исследовании National Health and Nutrition Examination Surveys в США на протяжении 20 лет проводится оценка показателей липидного спектра в популяции [23, 24]. Если сопоставлять данные исследования «ЭССЕ-РФ», то популяционные уровни показателей липидного спектра в целом соответствуют таковым среди белого населения США по состоянию на 1988–1994 гг. [16]. Если проследить дальнейшие изменения липидного спектра во времени, то за период с 1988 по 2010 г. у населения США отмечается достоверное снижение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [23], что можно сопоставить с частотой назначения гиполипидемической терапии, которая в 1988–1994 гг. составляла 3,81 % и 3,4 % соответственно, а уже в 2007–2010 гг. в белой популяции США составляла до 15,9 % [23].

В отечественной практике тоже наблюдаются положительные тенденции в увеличении частоты назначения гиполипидемической терапии. Так, на примере крупного амбулаторного учреждения г. Москвы за период 2011 г. и 2018 г. проводился анализ изменений в структуре и интенсивности гиполипидемической фармакотерапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [25]. Результаты показали, что за анализируемый период увеличилась частота применения гиполипидемических препаратов с 48,5 % до 86,4 % ($p > 0,05$) у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца на уровне первичного амбулаторного звена. Анализ структуры назначаемых статинов показал, что наиболее частым препаратом оставался аторвастатин, при этом следует отметить значительное снижение частоты назначения симвастатина и при этом столь же существенное увеличение розувастатина. Если говорить о режимах дозирования, то наблюдается тенденция к увеличению частоты использования более высоких доз статинов, к 2018 г. достоверно выросла доля пациентов, находящихся на терапии высокой интенсивности (+41,8 %) [25].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с имеющимися в открытом доступе данными. При этом анализ является попыткой выявить связь приёма статинов в высоких дозах и показателей сердечно-сосудистой смертности в условиях реальной клинической практики на примере 84 регионов РФ. Представленные результаты являются первым этапом исследования, так как в дальнейшем представляется актуальным оценить различные параметры назначения гиполипидемической терапии в условиях отечественной популяции: увеличить период анализа с учётом сроков реализации федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», рассмотреть дополнительно розничный сегмент фармацевтического рынка гиполипидемических препаратов.

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного исследования показали, что имеется связь между частотой применения статинов в высоких дозах и смертностью от БСК в регионах РФ. Данные результаты могут говорить об эффективности применения гиполипидемической терапии в условиях реальной практики. Однако следует отметить, что в настоящее время частота назначения лекарственной терапии недостаточна для достижения целевых значений показателей общей и сердечно-сосудистой смертности, поэтому следует эффективно контролировать другие модифицируемые факторы риска, улучшать диспансерное наблюдение за пациентами кардиологического профиля, а также тщательно подходить к назначению лекарственной терапии, направленной на снижение уровня холестерина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Участие авторов. Крысанов И. С. — разработка модели исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование и финальное утверждение рукописи; Крысанова В. С. — обзор литературы по теме, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Ермакова В. Ю. — обзор литературы по теме, сбор и обработка материала.

Participation of authors. Krysanov IS — development of a research model, analysis and interpretation of the results, editing and final approval of the manuscript; Krysanova VS — literature review, analysis and interpretation of the results, writing the manuscript; Ermakova VYu — literature review, collection and processing of materials.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT the AUTHORS

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия; начальник отдела клинико-экономического анализа ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

Крысанова Вера Сергеевна

e-mail: v.krysanova@mail.ru

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

SPIN-код: 6433-2420

преподаватель кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Москва, Россия; аспирант кафедры клинической фармакологии и преподаватель внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского университета, Москва, Россия.

Ермакова Виктория Юрьевна

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского университета, Москва, Россия; генеральный директор ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Москва, Россия

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow, Russia; Head of the Department of Clinical-economic Analysis in the LLC "Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics", Moscow, Russia; Head of the Research Laboratory of "Health technology assessments and clinical-economic expertise" in FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia

Krysanova Vera S.

e-mail: v.krysanova@mail.ru

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

SPIN code: 6433-2420

MD, Lecturer at the Department of Therapy with a course in Pharmacology and Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow; PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A. P. Nelyubina Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Executive Director of the LLC "Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics", Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2020;1(38):7–40. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–40. (In Russ.).]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
2. who.int [Internet]. World Health Organization. Fact sheets. The top 10 causes of death [updated 2020 Dec 9; cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Сайгитов Р. Т., Чулок А. А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник РАМН*. 2015;70(3):286–99. [Saygitov RT, Chulok AA. Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):286–99. (In Russ.).]. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1324
4. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. doi:10.1161/CIR.0000000000001052
5. Homedes N. The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use. World Bank Group; 1996 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://policycommons.net/artifacts/1465413/the-disability-adjusted-life-year-daly-definition-measurement-and-potential-use/2112107/>. CID: 20.500.12592/7443tg.
6. Бойцов С. А., Чучалин А. Г., Арутюнов Г. П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: Рекомендации. – М.: Профмедфорум, 2013. [Boitsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy: Rekomendatsii. Moscow: Profmedforum, 2013. (In Russ.).].
7. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):189]. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334
8. GBD 2016 Russia Collaborators. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10153):1138–46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31485-5
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [published correction appears in *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562]. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
10. Федеральная служба государственной статистики [интернет]. Естественное движение населения Российской Федерации [доступ от 24.05.2022]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [internet]. Estestvennoe dvizhenie naseleniya Rossiiskoi Federatsii [cited 2022 May 24]. (In Russ.).]. Доступ по: <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13269>.
11. Федеральная служба государственной статистики [интернет]. Здравоохранение [доступ от 24.05.2022]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [internet]. Zdravookhranenie [cited 2022 May 24]. (In Russ.).]. Доступ по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
12. Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(2):156–66. [Kontsevaya AN, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156–66. (In Russ.).]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166
13. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Feb 04]. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892
14. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.).]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
15. Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.).]. doi: 10.17116/profmed201619115-23
16. Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–7. [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62–7. (In Russ.).]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
17. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
19. minzdrav.gov.ru [интернет]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография» [доступ от 24.05.2022]. [minzdrav.gov.ru [Internet]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Natsional'nye proyekty "Zdravookhraneniye" i "Demografiya" [cited 2022 May 24]. (In Russ.).]. Доступ по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravookhraneniye>.
20. minzdrav.gov.ru [интернет]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [доступ от 24.05.2022]. [minzdrav.gov.ru [Internet]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Federal'nyi projekt "Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami" [cited 2022 May 24]. (In Russ.).]. Доступ по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/046/710/original/FP_Bor'ba_s_serdechno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf?1565344425.
21. Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):72–8. [Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):72–8. (In Russ.).]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78
22. Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Деев А. Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология*. 2017;57(7):35–42. [Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to therapy in the outpatient setting: the ability to identify and assess the effectiveness of therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(7):35–42. (In Russ.).]. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10004
23. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545–54. doi: 10.1001/jama.2012.13260
24. Kaufman HW, Blatt AJ, Huang X, et al. Blood cholesterol trends 2001–2011 in the United States: analysis of 105 million patient records. *PLoS One*. 2013 May 10;8(5):e63416. doi: 10.1371/journal.pone.0063416
25. Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В. и др. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2609. [Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease in primary care practices: what has changed over 7 years? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2609. (In Russ.).]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2609

Лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние

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

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

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

Аннотация. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК), являющееся одной из форм геморрагического инсульта, представляет собой чрезвычайно серьёзное заболевание. Данная патология характеризуется крайне высокими уровнями инвалидизации и смертности. Несмотря на совершенствование терапии тех заболеваний, которые могут приводить к ВМК, его частота в настоящее время увеличивается, что в значительной степени обусловлено применением лекарственных средств (ЛС), в таком случае применяется термин «лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние» (ЛИ ВМК). Одной из главных причин ЛИ ВМК является увеличение частоты назначения антикоагулянтной терапии для профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий, а также двойной антитромботической терапии. Кроме антикоагулянтов, к развитию данной патологии могут приводить тромболитические препараты. Согласно литературным данным, увеличение риска развития ВМК также ассоциировано с терапией антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также статинов в высоких дозировках. Факторами риска данной нежелательной реакции являются возраст, курение, артериальная гипертензия и тромбоцитопения. Лечение ЛИ ВМК является чрезвычайно сложной задачей и включает отмену препарата-индуктора, антигипертензивную терапию, коррекцию внутричерепной гипертензии, а также, в ряде случаев, введение антидотов. Основным методом профилактики является применение антитромбоцитарных препаратов и других ЛС, применение которых ассоциировано с повышенным риском развития ЛИ ВМК, в строгом соответствии с современными протоколами и рекомендациями.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние; лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние; антикоагулянты; антиагреганты; тромболитические препараты; статины; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования:

Листратов А. И., Остроумова Т. М., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):55–68. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-55-68>

Поступила: 20 июня 2022 г. **Принята:** 23 июня 2022 г. **Опубликована:** 24 июня 2022 г.

Drug-induced intracerebral hemorrhage

Listratov AI¹, Ostroumova TM², Kochetkov AI¹, Ostroumova OD^{1,2}

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

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

Abstract. Intracerebral hemorrhage (ICH), which is a form of hemorrhagic stroke, is an extremely serious disease. This pathology is characterized by very high levels of disability and mortality. Despite the improvement in the treatment of those diseases that can lead to ICH, its frequency is currently increasing, which is largely due to the use of drugs, in which case the term «drug-induced intracerebral hemorrhage» (DI ICH) is used. One of the main reasons for drug-induced ICH is an increase in the frequency of prescribing anticoagulant therapy for the prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation, as well as dual antithrombotic therapy. In addition to anticoagulants, thrombolytic drugs can lead to the development of this pathology. According to the literature, an increase in the risk of developing ICH is also associated with therapy with antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors, as well as high doses of statins. Risk factors for this adverse reaction are age, smoking, hypertension, and thrombocytopenia. Treatment of DI ICH is an extremely difficult task and includes the withdrawal of the culprit medication, antihypertensive therapy, correction of intracranial hypertension, and, in some cases, the administration of antidotes. The main method of prevention is the use of antiplatelet drugs and other drugs, the use of which is associated with an increased risk of developing DI ICH, in strict accordance with modern protocols and recommendations.

Keywords: intracerebral hemorrhage; drug-induced intracerebral hemorrhage; anticoagulants; antiplatelet agents; thrombolytic drugs; statins; selective serotonin reuptake inhibitors; unwanted drug reactions

For citation:

Listratov AI, Ostroumova TM, Kochetkov AI, Ostroumova OD. Drug-induced intracerebral hemorrhage. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2022;(2):55–68. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-55-68>

Received: June 20, 2022. Accepted: June 23, 2022. Published: June 24, 2022

Введение / Introduction

Геморрагический инсульт (ГИ) — полиэтиологическое заболевание, включающее все формы нетравматического внутричерепного кровоизлияния [1]. Внутричерепные кровоизлияния являются второй по распространённости причиной инсульта и представляют собой чрезвычайно серьёзное заболевание. Смертность от ГИ является очень высокой, достигая 40 % в течение месяца и 54 % в течение года. По сравнению с ишемическим инсультом, ГИ характеризуется большей смертностью и является более инвалидизирующим [2], поскольку лишь небольшая часть выживших, от 13 до 39 %, могут достичь долговременной реабилитации [3]. Учитывая огромную клиническую значимость ГИ, необходимо изучать те факторы, которые могут привести к данному тяжёлому заболеванию. В настоящее время растёт частота ГИ, ассоциированных с назначением определённых лекарственных средств (ЛС) [3]. В наибольшей

степени рост частоты ГИ обусловлен увеличением числа пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию для профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) [3].

ГИ подразделяют на внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и субарахноидальное кровоизлияние (САК). ВМК представляет собой кровотечение в паренхиму головного мозга, САК — кровотечение в субарахноидальное пространство [4]. По данным исследования глобального бремени болезней [5], частота ВМК и САК в структуре всех инсультов на 2019 г. составляла 27,9 % и 9,7 % соответственно. Необходимо отметить, что в научной литературе наибольшее число публикаций посвящены риску развития ВМК на фоне применения различных ЛС, в таком случае применяется термин «лекарственно-индуцированное (ЛИ) ВМК» [6].

Группы препаратов и отдельные ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ ВМК, суммированы в таблице 1 [6–19].

Таблица 1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ ВМК [6–19]

Table 1

Medications whose use is associated with the development of drug-induced intracerebral hemorrhage [6–19]

Препараты		Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антиагреганты				
Ингибиторы рецепторов Пб/Ппа (0,07–0,12)*				
Абциксимаб		5,5	Геморрагический диатез	В
Тирофибан		7,4		В
Эптифибатид		Нет данных		В
Ингибиторы ЦОГ				
Ацетилсалициловая кислота		0,12	Геморрагический диатез	А
Блокаторы P2Y12-рецепторов				
Клопидогрел		0,25	Геморрагический диатез	А
Клопидогрел+АСК		0,4		А
Тикагрелор		0,64		А
Прасугрел		Нет данных		А
Антикоагулянты				
ПОАК				
Апиксабан		0,33/год	Геморрагический диатез	А
Дабигатран	300 мг/сут.	0,31/год		А
	220 мг/сут.	0,23/год		
Ривароксабан		0,67/год		А
Эдоксабан ¹		0,26/год		А

Таблица 1 (продолжение)

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ ВМК [6–19]

Table 1

Medications whose use is associated with the development of drug-induced intracerebral hemorrhage [6–19]

Препараты	Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антагонисты витамина К			
Варфарин	0,3–1 %	Геморрагический диатез	A
Парентеральные антикоагулянты			
Гепарин	0,3	Геморрагический диатез, гепарин-индуцированная тромбоцитопения	A
Эноксапарин	14,7 ²	Геморрагический диатез	A
Тромболитические препараты			
Алтеплаза	1,9–10,6	Геморрагический диатез	A
Нестероидные противовоспалительные препараты			
Диклофенак	ОР: 1,27; 95 % ДИ: 1,02–1,59	Нарушение продукции ряда медиаторов, увеличение ОЦК	A
Мелоксикам	ОР: 1,27; 95 % ДИ: 1,08–1,50		A
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (0,01 %/год)			
Пароксетин	Нет данных	Снижение активности тромбоцитов	B
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ³ (ОР 1,66; 95 % ДИ 1,08–2,55)			
Аторвастатин	Нет данных	Нарушение целостности мелких сосудов, ингибирование агрегации тромбоцитов, усиление фибринолиза и снижение тромбообразования	B
Симвастатин	Нет данных		B

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктаза; ОЦК — объём циркулирующей крови; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; ЦОГ — циклооксигеназа; ¹ — по состоянию на начало 2022 г. в РФ не зарегистрирован, ожидается регистрация; ² — данные о пациентах с опухолями головного мозга; ³ — при терапии в высоких дозировках. *Уровень доказательности* [6]: A — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень B — данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай-контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень C — данные одного или нескольких опубликованных отчётов о случаях или серии случаев.

Notes: ASA — acetylsalicylic acid; HMG-CoA-reductase — hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase; CBV — circulating blood volume; DOAC — direct oral anticoagulants; COX — cyclooxygenase; ¹ — as of the beginning of 2022 in the Russian Federation is not registered, registration is expected; ² — data on patients with brain tumors; ³ — with therapy in high dosages. *Level of evidence* [6]: A — data from one or more randomized controlled clinical trials; B — data from prospective observational studies, cohort studies, case-control studies, meta-analyses and (or) post-marketing studies; IC — data from one or more published case reports or a series of cases.

Эпидемиология / Epidemiology

Геморрагический инсульт составляет 10–15 % от всех видов нарушения мозгового кровообращения. Только в Российской Федерации каждый год диагностируют ВМК у 43 000 человек. Также в литературе существуют данные относительно распространённости ЛИ ВМК. ЛС являются причиной от 14 до 27 % случаев внутричерепных кровоизлияний [20]. Кроме того, частота ЛИ ВМК может увеличиваться с течением времени.

Вероятно, самыми значимыми препаратами — индукторами ЛИ ВМК являются антикоагулянты. В последнее десятилетие 20-го века произошло 5-кратное увеличение частоты внутримозговых кровоизлияний, связанных с применением антикоагулянтной терапии, что вызвано увеличением количества на-

значений данных препаратов при ФП [21]. Антикоагулянтная терапия является причиной около 15 % всех случаев ВМК. В отличие от ассоциированного с артериальной гипертензией (АГ) внутримозгового кровоизлияния, при ВМК на фоне применения антикоагулянтов чаще и быстрее происходит увеличение объёма гематомы [22], также для ВМК, ассоциированного с применением антикоагулянтов, характерна более высокая смертность [23].

На фоне длительной терапии варфарином даже при хорошем контроле международного нормализованного отношения (МНО) частота больших кровотечений достигает 1,5–5,2 % в год, а уровень смертности от кровотечений — 13 % [24]. ВМК является одной из самых тяжёлых нежелательных реакций (НР) варфарина и составляет 8,7 % от больших кро-

вотечений, при этом смертность достигает 46–55 % [25]. Показатели смертности являются такими высокими даже несмотря на применение антидотов [26]. Однако с появлением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) антикоагулянтная терапия стала более безопасной. Существует много исследований, в которых сравнивали риск кровотечения на фоне применения варфарина и ПОАК у пациентов с ФП и венозными тромбозами (ВТЭ). Так, согласно метаанализу, использование ПОАК ассоциировано со значимым снижением риска больших кровотечений, смертельных и внутричерепных кровоизлияний [27]. Данные клинических исследований также свидетельствуют о снижении частоты больших кровотечений на фоне применения ПОАК (до 2–4 %), частота ВМК составляет 0,1–0,5 % в год [28–30].

Однако необходимо отметить, что, по данным регистровых исследований, риски внутричерепных кровоизлияний на фоне антитромботической терапии (как антиагрегантной, так и антикоагулянтной) выше таковых, приведённых в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [31]. По данным регистра, более чем у 700 тыс. пациентов, принимавших данную терапию, частота ВМК составила 0,3 на 100 пациенто-лет, в то время как среди лиц без данной терапии этот показатель составил 0,076. Все изучавшиеся режимы антитромботической терапии были связаны с увеличением риска внутричерепных кровоизлияний, исключая монотерапию дабигатраном и комбинацией дабигатран-аспирин. Наиболее часто данная НР возникала на фоне комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) — клопидогрелом-дипиридамолом, варфарином-АСК-клопидогрелом, ривароксабаном-АСК и варфарином-АСК [31].

ВМК является той НР, которая вызывает больше всего опасений при применении тканевых активаторов плазминогена (*англ.*: tissue plasminogen activator, t-PA). ВМК встречается примерно у 6 % пациентов, получавших тромболитическую терапию [32]. Согласно литературным данным, при лечении данными ЛС 100 пациентов у одного больного данная терапия приведёт к тяжёлой инвалидности или смерти, ассоциированными с ВМК [33]. Сообщалось об ассоциации ВМК с применением антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, особенно в комбинации с гепарином [34]. Согласно РКИ, применение абиксимаба было ассоциировано с повышенной частотой симптоматического или фатального ВМК по сравнению с плацебо [7].

Согласно эпидемиологическим данным, снижение концентрации холестерина на фоне терапии статинами в высоких дозах было ассоциировано с повышением риска развития внутримозгового кровоизлияния [35]. Согласно исследованию Heart Protection Study [36], у пациентов, у которых в анамнезе были инсульт или транзиторная ишемическая

атака (ТИА), наблюдалась тенденция к более высокому риску ВМК на фоне лечения симвастатином в дозе 40 мг по сравнению с плацебо. Согласно ещё одному РКИ, пациенты из группы аторвастатина (в дозе 80 мг) имели большую частоту внутримозговых кровоизлияний по сравнению с группой плацебо [19]. Однако данные об увеличении риска ВМК на фоне терапии статинами являются противоречивыми. Так, согласно метаанализу 31 РКИ, в который было включено более 90 тыс. человек, не было найдено статистически значимой связи между использованием статинов и риском развития ВМК [37]. Более того, *Tapia-Pérez JH и соавт.* [38] приводят данные о том, что продолжение статинотерапии у пациентов с развившимся ВМК ассоциировано с улучшением восстановления и снижением 6-месячной смертности.

Эпидемиологические данные также свидетельствуют о том, что приём антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) был ассоциирован с увеличением риска ВМК у пожилых пациентов [39]. Имеются данные, что СИОЗС могут вызвать одно ВМК на 10 000 человек (0,01 %), пролеченных в течение 1 года [39]. Недавно было проведено перекрёстное эпидемиологическое исследование 4 945 пациентов, получавших антидепрессанты: обнаружено, что у 5,5 % развились церебральные микрокровоизлияния, но не было выявлено статистически значимой причинно-следственной связи между применением СИОЗС и развитием ВМК [40]. Однако в некоторых исследованиях был отмечен повышенный риск повторных ВМК и худшего восстановления у пациентов, которым СИОЗС назначались после ранее перенесённого ВМК [41, 42].

Кроме того, необходимо отметить, что на фоне применения некоторых препаратов из тех, которые, казалось бы, должны были бы увеличивать риск ВМК, данная взаимосвязь не была обнаружена [43]. Так, при применении прямых ингибиторов тромбина гирудина и бивалирудина не было отмечено увеличения риска ВМК, риск кровотечения на фоне применения данных препаратов был ниже по сравнению с таковым на фоне применения нефракционированного гепарина [43]. Однако клиницисты должны знать о потенциальной возможности возникновения ВМК на фоне применения этих ЛС, особенно при их одновременном использовании в сочетании с другими антиагрегантными препаратами, такими как антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.

Риск развития ВМК также может повышаться у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Так, метаанализ 3 когортных исследований и 3 исследований по типу «случай-контроль» [18] не показал значимого увеличения риска ВМК при использовании НПВС, однако анализ отдельных препаратов из этой группы выявил повышение риска ВМК на фоне использования

диклофенака (отношение рисков (ОР): 1,27; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,02–1,59) и мелоксикама (ОР: 1,27; 95 % ДИ: 1,08–1,50). Более поздний метаанализ 13 наблюдательных исследований [44] также показал увеличенный риск ВМК у пациентов, получавших мелоксикам и диклофенак. Кроме того, риск ВМК увеличивался на фоне применения индометацина и НПВС в целом. Риск внутричерепных кровоизлияний увеличивается при одновременном применении неселективных НПВС с СИОЗС [45], трициклическими антидепрессантами [46].

Однако увеличение риска развития ВМК, ассоциированного с применением НПВС, обнаружено не во всех исследованиях. Так, согласно результатам многоцентрового исследования по типу «случай-контроль», увеличения риска ВМК, ассоциированного с применением НПВС, не наблюдалось [47].

Патофизиологические механизмы / Pathophysiological mechanisms

Предполагается несколько возможных механизмов, обуславливающих ЛИ ВМК, ведущими среди них является геморрагический диатез и острая артериальная гипертензия [6].

Геморрагический диатез. Под геморрагическим диатезом здесь следует понимать патологические состояния, проявляющиеся повышенной кровоточивостью или спонтанными кровотечениями вследствие нарушения тех или иных звеньев гемостаза (тромбоцитарного, сосудистого, плазменного) [6]. Внутричерепное кровоизлияние обычно вызвано разрывом сосудов, в которых происходили процессы дегенерации в связи с длительно существовавшей артериальной гипертензией (АГ). В таких артериях наблюдается значительная дегенерация меди и гладкомышечного слоя [48]. В некоторых случаях субэндотелиально может наблюдаться фибриноидный некроз с микроаневризмами и локальными расширениями сосуда [3].

Механизм первичного повреждения вещества головного мозга при нарушении целостности сосуда обусловлен сдавлением паренхимы ГМ гематомой, что приводит к физическому разрушению её архитектуры [49]. Повышение внутричерепного давления из-за расширения гематомы может влиять на кровоток, приводить к механической деформации, высвобождению нейромедиаторов, митохондриальной дисфункции и деполяризации мембран [50].

Вторичный механизм повреждения головного мозга после повреждения эндотелия и распада гемоглобина связан с каскадом свёртывания крови, в частности с тромбином. В частности, согласно экспериментальным данным, полученным на лабораторных животных, введение больших объёмов тромбина в вещество головного мозга вызывает инфильтрацию последнего воспалительными клет-

ками, пролиферацию мезенхимальных клеток, развитие отёка и формирование рубцовой ткани [51]. Являясь по своей структуре сериновой протеазой, тромбин связывается с активируемыми протеазой рецепторами (англ.: protease-activated receptors, PAR), PAR-1, PAR-3, PAR-4, стимулирует запуск множества сигнальных путей, ведущих к активации микроглии, глутаматной эксайтотоксичности, «открытию» гематоэнцефалического барьера и апоптозу клеточных элементов головного мозга [51]. Следствием повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера служит поступление в ЦНС компонентов комплемента с образованием в последующем мембраноатакующего комплекса, приводящего к разрушению эритроцитов и дополнительному повреждению головного мозга [51]. Поступление в вещество головного мозга гемоглобина ввиду лизиса эритроцитов и последующее высвобождение железа ещё больше усугубляют повреждение нейронов и ведут к их гибели [48].

Обычно гематома увеличивается в сроки от 3 до 12 часов. В трети случаев увеличение гематомы происходит через 3 часа. Перигематомный отёк нарастает в течение 24 часов, достигает пика примерно через 5–6 дней и сохраняется до 14 дней. Вокруг гематомы имеется зона гипоперфузии. Факторами, утяжеляющими последствия ВМК, являются расширение гематомы, внутрижелудочковое кровоизлияние, перигематомный отёк и воспаление [52].

На данный момент остаётся не до конца понятным механизм, который приводит к увеличению частоты внутричерепных кровоизлияний на фоне применения ЛС [6]. Антикоагулянты могут приводить к спонтанным субклиническим кровотечениям, которые могут затем стать клинически значимыми. Например, пациенты с варфарин-индуцированной внутричерепной гематомой имеют статистически значимое увеличение риска прогрессирования гематомы [53]. В дополнение к этому гепарин может увеличивать риск ВМК путём гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, антикоагулянты могут увеличивать тяжесть ВМК, возникшего от других причин — травмы либо разрыва аневризмы [54].

Согласно *Skop BP и соавт.* [55], СИОЗС могут увеличивать риск внутричерепных кровоизлияний в связи с наличием у них антитромбоцитарных эффектов. Серотонин в тромбоцитах необходим для поддержания гемостаза, а препараты данной группы могут уменьшать количество серотонина в них, за счёт угнетения его обратного захвата. Результатом служит подавление тромбоцитарного звена гемостаза и повышение риска геморрагий, в том числе в веществе головного мозга.

Предполагается, что ВМК на фоне терапии статинами обусловлено тем, что адекватные концентрации холестерина необходимы для поддержания целостности мелких сосудов и предотвращения их разрыва

[56]. Ингибируя образование холестерина, ЛС данной группы потенциально могут predispose к нарушению структуры сосудов и негативным образом сказываться на сосудистом компоненте системы гемостаза. Кроме того, в развитии ВМК на фоне данной терапии возможны такие механизмы, как ингибирование агрегации тромбоцитов, усиление фибринолиза и снижение тромбообразования [19].

Другим классом препаратов, способным повысить риск ВМК, являются нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) [44, 57, 58]. В литературе обсуждается ряд потенциальных патофизиологических механизмов подобных эффектов данных ЛС. НПВС нарушают продукцию ряда простагландинов, тромбоксана, простациклина, обладающих вазоактивными свойствами и влияющих на систему гемостаза, в результате чего может изменяться тонус сосудистой стенки, снижаться агрегация тромбоцитов и модулироваться пролиферативный потенциал гладких миоцитов [44]. Механизм действия НПВС состоит в подавлении активности циклооксигеназы (ЦОГ) либо 1-го и 2-го типов (неселективные представители класса), либо преимущественно 2-го типа данного фермента [57]. Один из важнейших биологических эффектов ЦОГ-1 заключается в её участии в синтезе тромбоксана A₂, который является мощным вазоконстриктором и фактором активации тромбоцитов. Ингибирование синтеза тромбоксана A₂ на фоне применения НПВС повышает риск геморрагических осложнений, в том числе риск геморрагического инсульта [44]. Обе изоформы ЦОГ также опосредуют продукцию простагландина E₂ и простагландина I₂ (или по-другому простациклина), которые ингибируют реабсорбцию натрия в петле Генле и реабсорбцию воды в собирательных трубках. Ингибирование фермента ЦОГ при применении НПВС тем самым ведёт к увеличению внутрисосудистого объёма и может создавать плацдарм для ВМК, особенно при наличии врождённых нарушений анатомии внутримозговых сосудов [44]. Применение НПВС также ассоциируется с риском повышения артериального давления и развития лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии (в результате увеличения объёма циркулирующей крови и вазоконстрикции ввиду подавления синтеза вазодилатирующих простагландинов), что служит дополнительным фактором, повреждающим сосудистую стенку, и представляет собой фактор риска геморрагического инсульта [44, 59].

Острая гипертензия. Одним из механизмов развития ВМК является острое повышение артериального давления (АД), которое может возникать либо усугубляться вследствие применения различных психоактивных веществ. Ведущей причиной быстрого роста АД является их влияние на баланс нейротрансмиттеров [6] — многие субстанции увеличивают высвобождение катехоламинов из окончаний

центральных норадренергических нейронов (например, амфетамины, производные эфедры, симпатомиметики, опускаемые без рецепта), подавляют их обратный захват (например, так действует кокаин), а также увеличивают концентрацию катехоламинов в крови (например, этанол и тот же кокаин). Острое повышение АД, ассоциированное с введением подобных веществ, может нарушать церебральную сосудистую ауторегуляцию и оказывать негативное влияние на структуру мозговых артериол, predisposing к их разрыву и развитию ВМК. Однако, как указано выше, по данному механизму ВМК развивается при злоупотреблении психоактивными веществами [6], что не является предметом настоящего обзора.

Факторы риска / Risk factors

Факторами риска развития ВМК в целом являются азиатская и негроидная раса [60], возраст и мужской пол — средний возраст больных с ВМК — 60–65 лет, соотношение мужчин и женщин равно 1,6:1. Риск развития ВМК значительно повышается после 55 лет и удваивается с каждым последующим десятилетием жизни [1]. Кроме того, факторами риска являются АГ, злоупотребление алкоголем, курение [61], наличие ОНМК в анамнезе, а также нарушения функции печени, сопровождающиеся тромбоцитопенией, гиперфибринолизом и гипокоагуляцией [62], церебральная амилоидная ангиопатия, наличие церебральных микрокровоизлияний [3].

Схожие факторы играют роль и в развитии ЛИ ВМК. Общими факторами риска развития ЛИ ВМК являются возраст <65 лет, амилоидная ангиопатия, курение, сидячий образ жизни, АГ, нарушения свёртывания крови, тромбоцитопения [6]. Далее будут подробнее разобраны факторы риска для каждой группы препаратов — индукторов ВМК.

Антиагрегантная терапия. Использование АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сосудистых осложнений, включая ишемический инсульт, ассоциировано с повышенным риском ВМК [9]. Поскольку АСК эффективно профилактирует сердечно-сосудистые осложнения, оценка возможных факторов риска ВМК необходима при оценке того, превышает ли риск пользу. Факторами риска АСК-индуцированного внутримозгового кровоизлияния являются возраст старше 75 лет, АГ, церебральная амилоидная ангиопатия, носовое кровотечение в анамнезе, исходно существующие нарушения свёртываемости крови, а также новообразование [9].

Пациенты в возрасте 75 лет имеют более высокий уровень внутричерепных кровоизлияний на фоне лечения **антагонистами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa** [63]. Пациенты с острым повреждением почек (ОПП) или хронической болезнью почек (ХБП)

подвержены большому риску кровотечения на фоне терапии антагонистами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, чем пациенты с нормальной функцией почек [64].

Тромболитическая терапия. Факторы риска внутримозгового кровоизлияния, ассоциированного с тромболитической терапией у больных с острым инфарктом миокарда, включают пожилой возраст >80 лет, женский пол, повышение уровня АД >160/100 мм рт. ст., инсульт в анамнезе, дозу rt-PA >1,5 мг/кг и низкую массу тела (<50 кг) [65].

Факторами, связанными с ВМК на фоне ишемического инсульта, помимо тромболитической терапии, были тяжесть инсульта и наличие ранних ишемических изменений на КТ головного мозга перед лечением [66]. Оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS является важным предиктором развития ВМК на фоне тромболитизиса. При исходной оценке по шкале NIHSS от 0 до 4 риск ВМК в группе tPA по сравнению с контрольной группой составил 1,5 % по сравнению с 3,7 % при исходной оценке по шкале NIHSS ≥ 22 [67].

В метаанализе 55 исследований *Whiteley WN и соавт.* [67] была обнаружена связь между пожилым возрастом и значительно повышенным риском ВМК после внутривенного введения тромболитика. Кроме того, имеется более высокая частота ВМК после внутривенного введения tPA у пациентов азиатской расы [68].

В рамках специального анализа European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS-II) [69] изучались факторы риска тяжелой геморрагической трансформации (ГТ) у пациентов с ишемическим инсультом, которым проводился тромболитизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. ECASS-II представляло собой неангиографическое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена для внутривенного введения (0,9 мг / кг массы тела, максимальная доза 90 мг) при остром ишемическом инсульте [69]. В исследование включались мужчины или женщины в возрасте от 18 до 80 лет с клинически верифицированным диагнозом ишемического полушарного инсульта средней и тяжелой степени тяжести, у которых имелась возможность проведения подобной тромболитической терапии в течение первых 6 часов после появления симптомов инсульта. Тип ГТ классифицировался согласно клиническим и рентгенологическим критериям следующим образом: геморрагический инсульт, паренхиматозное кровоизлияние и ВМК с наличием клинической симптоматики. Потенциальные факторы риска ГТ оценивались с помощью пошагового логистического регрессионного анализа, включая анализ связи между применением тканевого активатора плазминогена с переменными-кандидатами, которые представляли собой

21 заранее предопределенный показатель, включая возраст, пол, массу тела, наличие в анамнезе транзиторной ишемической атаки, инсульта, артериальной гипертензии и ряд других. Кроме того, распределение неблагоприятных исходов (то есть соответствующих 5–6 баллам по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 6) на 90-й день также стратифицировалось в зависимости от типа ГТ. В результате было установлено, что паренхиматозное кровоизлияние и ВМК с наличием клинической симптоматики были взаимосвязаны с применением тканевого активатора плазминогена, и на фоне введения последнего данные варианты геморрагической трансформации характеризовались более тяжелым течением. Факторами риска развития паренхиматозного кровоизлияния являлись использование тканевого активатора плазминогена, объем зоны гиподенсивности вещества головного мозга на исходной компьютерной томограмме, хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст и исходный уровень систолического артериального давления. Риск возникновения паренхиматозного кровоизлияния на фоне терапии тканевым активатором плазминогена повышал пожилой возраст и терапия ацетилсалициловой кислотой до процедуры тромболитизиса. Факторами риска ВМК с наличием клинической симптоматики служили применение тканевого активатора плазминогена, хроническая сердечная недостаточность, объем зоны гиподенсивности вещества головного мозга на исходной компьютерной томограмме и пожилой возраст. Риск ВМК с наличием клинической симптоматики на фоне введения тканевого активатора плазминогена повышал факт применения ацетилсалициловой кислоты в анамнезе перед тромболитизисом [69].

Целью другой работы [70] являлась разработка клинически ориентированной шкалы, позволяющей оценивать риск развития ВМК с наличием клинической симптоматики. Для этого были проанализированы данные 31 627 пациентов с клиническими симптомами инсульта, которым проводилась процедура тромболитизиса алтеплазой, зарегистрированных в Международном регистре тромболитизиса при инсульте «Безопасное внедрение методов лечения при инсульте» (Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register). Конечной точкой являлось симптомное ВМК, соответствующее определению, использовавшемуся в Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study: паренхиматозное кровоизлияние 2-го типа с суммарным баллом по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale score) ≥ 4 баллов или с фатальным исходом. В результате было обнаружено 9 независимых факторов риска внутричерепного кровоизлияния с клинической симптоматикой: исходный балл по шкале National Institutes of Health Stroke Scale score >7, уровень глюкозы в сыворотке крови

≥ 10 ммоль/л, систолическое артериальное давление ≥ 146 мм рт. ст., возраст ≥ 72 лет, масса тела ≥ 95 кг, время от дебюта симптомов ишемического инсульта до момента инициации тромболитической терапии ≥ 180 минут, приём в анамнезе ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, артериальная гипертензия в анамнезе. Суммарная распространённость ВМК в исследовании составила 1,8 %. Разработанная авторами шкала риска ВМК ранжировалась от 0 до 12 баллов, и при наличии ≥ 10 баллов отмечалось 70-кратное увеличение частоты ВМК по сравнению с пациентами, у кого суммарный балл составлял 0.

Факторы риска ВМК с наличием клинической симптоматики на фоне выполнения тромболиза алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом также изучались в исследовании *Nisar T и соавт.* [71]. В дополнение к этому, в рамках исследования проводилась валидация ряда шкал, созданных для оценки риска симптомных ВМК. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 224 пациентов, из них 89 пациентов вошли в исследование (средний возраст $63,4 \pm 14,4$ года, 53,9 % — мужчины). Всем пациентам выполнялась КТ головного мозга с подтверждением факта вновь возникшего ишемического инсульта, после чего инициировалась процедура тромболиза алтеплазой. Из работы исключались пациенты, перенёсшие интервенционную тромбэктомия. Как потенциальные кандидаты-предикторы ВМК анализировались следующие факторы: исходное среднее артериальное давление, уровень глюкозы крови, балльная оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale score, NIHSS), подтверждённый приём ацетилсалициловой кислоты и/или клопидогрела, возраст, пол, уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, гликированный гемоглобин, холестерин липопротеинов низкой плотности, время начала лечения от дебюта клинической картины инсульта, вес, ранние признаки инсульта, по данным компьютерной томографии головного мозга. В качестве валидируемых шкал выступали: SPAN-100 (stroke prognostication using age and NIH stroke scale-100), DRAGON ([hyper]Dense cerebral artery sign/early infarct signs on admission CT scan, prestroke modified Rankin Scale (mRS) score, Age, Glucose level at baseline, Onset-to-treatment time, and baseline National Institutes of Health Stroke Scale score), CUCCHIARA (название представляет собой фамилию автора, разработавшего данную шкалу), HAT (Hemorrhage After Thrombolysis), SEDAN (blood sugar, early infarct signs, [hyper]dense cerebral artery sign, age), THRIVE (total health risks in vascular events) и Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Symptomatic Intracerebral Hemorrhage (безопасное выполнение тромболиза при ВМК с сим-

птомами инсульта). В результате было установлено, что частота ВМК среди включённых пациентов составила 5,62 % в соответствии с критериями Второго Европейско-Австралоазиатского объединённого исследования острого инсульта (European-Australasian Cooperative Acute Stroke Study-II; ECASS-II) и 7,86 % при использовании критериев Национального института неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS). При применении критериев ECASS-II с риском развития ВМК, по данным многофакторного регрессионного анализа, статистически значимо ассоциировалось среднее артериальное давление (95 % доверительный интервал (ДИ) различий в частоте ВМК, стратифицированный по среднему артериальному давлению, 0,001–0,01; $p=0,002$), уровень глюкозы в крови ≥ 185 мг/дл ($\geq 10,28$ ммоль/л) (95 % ДИ 0,12–0,45; $p=0,001$) и наличие ранних признаков инсульта при нейровизуализации (95 % ДИ 0,06–0,25; $p=0,002$). При использовании критериев NINDS для ВМК на фоне тромболитической терапии развитие последнего статистически значимо ассоциировалось только с уровнем среднего артериального давления (95 % ДИ 1,01–1,18; $p=0,025$) и приёмом ацетилсалициловой кислоты в дозе менее 500 мг/сут. (95 % ДИ 0,01–0,80; $p=0,032$). Кроме того, было обнаружено, что балльные оценки риска ВМК по шкалам HAT (95 % ДИ 0,58–0,96; $p=0,044$) и DRAGON (95 % ДИ 0,61–0,96; $p=0,012$) имели наибольшую площадь под кривой (area under the curve, AUC) в отношении ВМК, определявшихся соответственно по критериям ECASS-II и NINDS, то есть именно эти две шкалы обладали наивысшей валидностью как предикторы развития ВМК.

Также имеются данные, что с повышенным риском ВМК на фоне тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом ассоциируются повышение абсолютного количества нейтрофилов и соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов [73] и наличие тромбоцитопении перед введением тромболитика [74].

Антикоагулянтная терапия

Оральные антикоагулянты. Факторами, повышающими риск развития ВМК на фоне приёма антикоагулянтов, являются пожилой возраст (>85 лет), инсульт или кровотечения в анамнезе, амилоидная ангиопатия, АГ, ХБП, сопутствующая антитромбоцитарная терапия, длительность терапии антикоагулянтами [75]. Пациенты с уровнем МНО >3 имеют повышенный риск ВМК, ассоциированного с приёмом варфарина. Риск кровотечений, ассоциированных с приёмом антикоагулянтов, наиболее высок в течение первого месяца после начала терапии [76]. Также высокий риск кровотечений имеют пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 [77].

Нефракционированный гепарин. Факторы риска развития ВМК на фоне применения данного ЛС включают АГ, тромбоцитопению, большой размер очага инсульта и болюсное введение препарата. Пациенты со значением активированного частично-тромбопластинного времени (АЧТВ) >80–90 с имеют повышенный риск ВМК, ассоциированного с применением гепарина: на каждые 10 секунд увеличения АЧТВ риск больших кровотечений увеличивается на 7 % [16]. Для низкомолекулярных гепаринов (НМГ) факторами риска ВМК являются возраст >75 лет, тромбоцитопения и ХБП.

Использование антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов или тромболитиков в составе комбинированной терапии может обеспечить дополнительный положительный эффект у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемическим инсультом или ТИА, но комбинации этих ЛС также увеличивают риск ВМК [16].

Применение антидепрессантов из группы СИОЗС. Факторами риска развития ВМК при применении препаратов данной группы являются злоупотребление алкоголем, курение [78], а также сопутствующий приём антикоагулянтов и/или антиагрегантов [79]. Кроме того, нельзя исключить, что антитромбоцитарный эффект СИОЗС, выявленный в исследованиях *in vitro* и в экспериментальных, посредством которого они могут увеличивать риск ВМК, является дозозависимым [80].

Гиполипидемическая терапия. Факторами риска данной НР при применении статинов считают возраст >65 лет, АГ 2-й и 3-й степени, мужской пол, а также инсульт/ТИА в анамнезе [19]. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что ВМК наблюдались лишь при применении данных ЛС в высоких дозировках [6].

Терапия НПВС. Фактором риска при применении данных препаратов является их совместное использование с другими препаратами — индукторами ВМК, например СИОЗС [45].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика / Clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis

Клиническая картина. Ишемический инсульт невозможно отличить от геморрагического только на основании клинического обследования, хотя некоторые симптомы более характерны для ВМК: головная боль, нарушение уровня сознания, тошнота и рвота, развитие менингеального синдрома, возможно развитие эпилептического приступа [1]. ВМК развиваются остро, часто на фоне резкого подъёма АД, употребления алкоголя, физической нагрузки. Рвота встречается примерно у 50 % пациентов с полушарным внутримозговым кровоизлиянием и чаще у пациентов с кровоизлияниями в мозжечок [3]. Небольшие гематомы в белом веществе головного

мозга редко сопровождаются головной болью и чаще ограничены только очаговой неврологической симптоматикой [1, 3].

Клинические проявления зависят от размера и локализации очага поражения [1]. Так, например, субкортикальные (расположенные вблизи коры), путаменальные (расположенные вблизи подкорковых ядер) и смешанные гематомы могут проявляться контралатеральными сенсомоторными нарушениями, гомонимной гемианопсией, афазией (при поражении доминантного полушария), анозогнозией (при поражении субдоминантного полушария). ВМК в мозжечок будут проявляться мозжечковой атаксией с развитием нистагма и мышечной гипотонии. Обширные гематомы мозжечка могут привести к компрессии ствола головного мозга с развитием признаков поражения черепно-мозговых нервов и проводящих путей. ВМК в области ствола головного мозга может приводить к развитию альтернирующих синдромов, развитию комы и нарушению жизненно важных функций. При прорыве крови в желудочковую систему развиваются признаки повышения внутричерепного давления, симптоматика зависит от объёма излившейся крови. При обширных гематомах возможно развитие дислокационного синдрома, который часто проявляется анизокорией (мидриаз на стороне поражения), угнетением уровня сознания вплоть до комы, нарушениями дыхания и сердечной деятельности [1].

Внутричерепное кровоизлияние на фоне приёма ЛС имеет ряд особенностей. Примерно у половины пациентов симптомы ВМК, ассоциированного с антикоагулянтной терапией, прогрессируют в течение 24 часов [52]. ПОАК-ассоциированные ВМК, по сравнению с варфарин-индуцированными ВМК, обычно имеют меньшие объёмы гематомы и лучшие клинические исходы [81, 82].

Диагностика. Нейровизуализация. КТ без контраста — это быстрая методика с очень высокой чувствительностью для выявления острого ВМК, и, учитывая её широкую доступность, она считается золотым стандартом диагностики [83]. КТ позволяет определить локализацию и объём ВМК, смещение срединных структур головного мозга, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, дислокационного синдрома, исключить вторичные ВМК (например, кровоизлияние в опухоль) [1].

По данным нейровизуализации возможно предположить лекарственную этиологию инсульта. Так, ВМК, возникшие на фоне приёма антикоагулянтов, чаще неправильной формы с зонами разной плотности на КТ [22].

КТ- и магнитно-резонансная (МР) ангиография, а также цифровая субтракционная ангиография являются дополнительными диагностическими методами для выявления разрыва аневризмы или артериовенозной мальформации как причины ВМК [1].

Чувствительность магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики ВМК эквивалентна КТ [84]. МРТ может быть полезным методом для выявления основных вторичных причин ВМК, таких как кровоизлияние в опухоль головного мозга или геморрагическая трансформация ишемического инсульта [83]. Последнее может быть особенно актуально в случае применения тромболитиков или антикоагулянтов. Наконец, у пациентов со сниженной функцией почек, аллергией на контраст или другими противопоказаниями к КТ-ангиографии визуализацию сосудов головного мозга можно выполнить без контраста с помощью МР-ангиографии. Учитывая стоимость, продолжительность обследования и плохую переносимость для некоторых пациентов, МРТ редко используется в неотложной диагностике [85].

У пациентов с ВМК, в том числе лекарственной этиологии, следует выполнить общий анализ крови, оценить уровни электролитов, креатинина, глюкозы и коагулограмму. При ЛИ ВМК могут наблюдаться признаки гипокоагуляции, которые могут быть обусловлены как приёмом медикаментов, так и сопутствующим заболеванием (патология печени, заболевания крови) [1].

Для выявления именно ЛИ характера ВМК необходимо установить причинно-следственную связь между приёмом конкретного препарата и развитием данной патологии, с этой целью можно воспользоваться шкалой Наранжо [86]. Для выявления препарата-индуктора необходим очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определённой схеме [87]. Лекарственную этиологию заболевания можно определить, если симптомы связаны во времени, а также возможно определить концентрацию препарата (однако это в большей степени актуально для веществ, вызывающих зависимость). Кроме того, связь между приёмом препарата и развитием инсульта возможно косвенно установить для тех ЛС, для которых имеются параметры мониторинга безопасности, например МНО и АЧТВ для варфарина и гепарина соответственно [6].

Дифференциальная диагностика. ЛИ ВМК следует дифференцировать с ВМК другой этиологии, однако необходимо отметить, что это часто бывает затруднительно. Кроме того, ЛИ ВМК необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как ишемический инсульт, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, диссекция сонной или позвоночной артерии; инфекция ЦНС / абсцесс головного мозга; энцефалит; острая гипертоническая энцефалопатия; внутричерепные опухоли; метаболическая энцефалопатия, черепно-мозговая травма [6].

Лечение / Treatment

Ведение любого пациента с ВМК включает в себя несколько этапов: профилактику повторного кро-

воизлияния, поддерживающее и медикаментозное лечение в острой фазе, меры по смягчению продолжающегося патологического процесса и реабилитацию. Общие медикаментозное лечение и поддерживающая терапия показаны всем пациентам для предотвращения осложнений (например, внутричерепной гипертензии (ВЧГ), гипертермии, гипергликемии) [1, 85].

Антигипертензивная терапия. У пациентов с внутричерепной гипертензией часто наблюдается тяжёлая острая АГ. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение относительно идеального целевого диапазона для уровня АД в остром периоде ВМК. Решение относительно уровня снижения АД является своеобразным балансом между минимизацией объёма гематомы и предотвращением ишемических изменений. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по АГ (2020 г.) [88] отмечено, что пациентам с внутримозговой гематомой и систолическим АД (САД) <200 мм рт. ст. не рекомендуется незамедлительное снижение АД для профилактики осложнений (в том числе гипоперфузии головного мозга или увеличения размеров очага поражения). Пациентам с внутримозговой гематомой при САД ≥ 220 мм рт. ст. рекомендовано осторожное снижение АД до уровня <180 мм рт. ст. с помощью в/в терапии для профилактики осложнений [88].

В российских рекомендациях по геморрагическому инсульту (2021 г.) предлагается несколько иной подход [1, 85]. Согласно данному документу, в остром периоде подтверждённого ВМК в первые 24 часа рекомендуется осторожное снижение цифр АД и его непрерывное мониторирование. У больных с исходным уровнем САД 150–220 мм рт. ст. безопасной является коррекция цифр САД до уровня 140 мм рт. ст., при этом следует стремиться к минимальной вариабельности цифр АД в течение первых 24 часов. Не рекомендуется в течение первого часа снижение цифр САД более чем на 60 мм рт. ст. В данных рекомендациях также подчеркивается, что у больных с САД <220 мм рт. ст. может быть обоснованным более активное снижение цифр АД [1].

Лечение повышенного внутричерепного давления. Начальное лечение повышенного ВЧД заключается в возвышенном положении головного конца кровати (до 30–40 градусов) и применении осмотических препаратов (маннитол, гипертонический физиологический раствор [52]).

Противоэпилептическая терапия. Эпилептические приступы встречаются у 3–17 % пациентов в первые 14 дней после ВМК, а у 30 % пациентов судороги будут проявляться при ЭЭГ-мониторинге. Противоэпилептическая терапия не назначается в профилактических целях и показана пациентам с развившимся эпилептическим приступом или эпилептиформной активностью на ЭЭГ [1].

Хирургическое лечение. У некоторых пациентов может потребоваться хирургическое вмешательство. Различные типы хирургического лечения ВМК включают трепанацию черепа, стереотаксическую, эндоскопическую и катетерную аспирацию [52].

Все пациенты с острым ВМК лекарственной этиологии должны быть госпитализированы, и большинству из них требуется лечение в отделении интенсивной терапии. Если ВМК возникает на фоне тромболитической, антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии, показано немедленное прекращение терапии препаратом-индуктором. Если это возможно, то необходимо быстрое восстановление нарушенного профиля свёртывания с помощью специальных антидотов [6].

Если пациенту с ФП необходимы инициация/возобновление терапии ОАК, то оно может быть рекомендовано через 4–8 недель при условии устранения причины кровотечения и коррекции имеющихся факторов риска ВМК [89].

Согласно отечественным Рекомендациям, больных, перенёсших ГИ, получавших антиагрегантную терапию по поводу других заболеваний или для профилактики сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и имеющих показания для назначения соответствующей терапии, следует рассматривать в качестве кандидатов для возобновления соответствующей терапии. У больных, перенёсших геморрагический инсульт и имеющих показания для проведения антиагрегантной терапии, возможно её возобновление, однако существующих данных недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальные сроки её возобновления [1]. Кроме того, при принятии решения о возобновлении терапии возможно руководствоваться инструкцией к соответствующему ЛС. Для ацетилсалициловой кислоты (Аспирин® Кардио) противопоказанием являются другие виды кровотечений, такие как цереброваскулярное [90]. Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе является противопоказанием к применению тикагрелора (Брилинта®), инсульт в анамнезе является противопоказанием к применению прасутрела (Эффидент®) [91, 92]. Острое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние, является противопоказанием к назначению клопидогрела (Плавикс®) [93].

Профилактика / Prevention

Наиболее простым и эффективным средством профилактики ЛИ ВМК является отказ от ЛС, применение которого ассоциировано с повышенным развитием ВМК, особенно у пациентов высокого риска. Однако это зачастую невозможно, и основой профилактики является информирование пациен-

тов и практикующих врачей о данной НР, выявление и, по возможности, коррекция факторов риска, особенно у тех пациентов, которые относятся к группе высокого риска [85]. Кроме того, имеются стратегии профилактики ЛИ ВМК при лечении определёнными препаратами-индукторами. Для профилактики ВМК в целом полезен контроль АГ (достижение целевых уровней АД) и других факторов риска.

Для профилактики ВМК на фоне антикоагулянтной терапии пациенты, получающие данные ЛС, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет интенсивности антикоагулянтной терапии, состояния функции почек и возможности лекарственного взаимодействия. Необходимо помнить, что комбинация антикоагулянтов с АСК и/или клопидогрелом может увеличить риск ВМК, поэтому следует минимизировать длительность комбинированной терапии [94–96]. Важно также контролировать АГ [6]. Для профилактики варфарин-индуцированного ВМК, кроме того, необходимо поддерживать МНО в целевом диапазоне и применять препарат с осторожностью у пожилых пациентов [6].

Для профилактики ВМК на фоне тромболитической терапии важен правильный отбор пациентов с ишемическим инсультом в качестве кандидатов на в/в введение rt-PA и чёткое соблюдение протоколов реперфузионной терапии [97]. Также необходим тщательный мониторинг состояния пациента.

Заключение / Conclusion

Таким образом, ВМК является чрезвычайно серьёзным заболеванием с очень высоким уровнем инвалидности и смертности. В последнее время происходит увеличение частоты данных инсультов в популяции, что в том числе связано с увеличением количества назначений антикоагулянтов и расширением показаний к комбинированной антитромбоцитарной терапии. Кроме того, согласно некоторым эпидемиологическим данным, применение антидепрессантов из группы СИОЗС и статинов в высоких дозировках также может быть сопряжено с повышением риска развития ВМК. Информирование специалистов здравоохранения о проблеме ЛИ ВМК необходимо для более эффективной профилактики и лечения данного тяжёлого осложнения фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT the AUTHORS

Листратов Александр Иванович

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

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

SPIN-код: 1357-7122

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

Остроумова Татьяна Максимовна

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

SPIN-код: 5043-4713

к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

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 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

Listratov Alexander I.

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

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

SPIN code: 1357-7122

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

Ostroumova Tatyana M.

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

SPIN code: 5043-4713

Cand. Sci. Med., Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

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

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

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Минздрав России, Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация анестезиологов и реаниматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Пересмотр 2020 г. [Klinicheskie rekomendacii. Gemorragicheskij insul't. Minzdrav Rossii, Associaciya nejrohirurgov Rossii, Vserossijskoe obshchestvo nevrologov, Associaciya anesteziologov i reanimatologov Rossii, Associaciya rehabilitologov Rossii. Peresmotr 2020 g. (In Russ.)]. Доступно по: https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Ссылка активна на 18.06.2022.
2. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):720–31. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70104-7
3. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke.* 2017;19(1):3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864
4. Unnithan AKA, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>. Accessed June 18, 2022.
5. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
6. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.: 237–51.
7. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke.* 2008;39(1):87–99. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.476648
8. Cheng Z, Geng X, Gao J, et al. Intravenous Administration of Standard Dose Tirofiban after Mechanical Arterial Recanalization is Safe and Relatively Effective in Acute Ischemic Stroke. *Aging Dis.* 2019;10(5):1049–57. doi: 10.14336/AD.2018.0922
9. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke.* 2005;36(8):1801–7. doi: 10.1161/01.STR.0000174189.81153.85
10. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005;36(7):1588–93. doi: 10.1161/01.STR.0000170642.39876.f2
11. Namazi MH, Saemifard F, Pishgahi M. One-Month Outcomes of Cases Receiving Ticagrelor after Percutaneous Coronary Intervention: a Case Series. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e42. doi: 10.22037/aaem.v8i1.649
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
13. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY

trial. *Stroke*. 2012;43(6):1511–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650614

14. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45(5):1304–12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004506

15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907

16. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):287S–310S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.287S

17. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, Weber GM, Neuberg D, Zwicker JJ. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood*. 2017;129(25):3379–85. doi: 10.1182/blood-2017-02-767285

18. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Stroke*. 2016;47(2):356–64. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011678

19. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549–59. doi: 10.1056/NEJMoa061894

20. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019;14(3):238–46. doi: 10.1177/1747493019828555

21. Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, Dorian P, Hoch JS, Boon H, Husereau D, Pechlivanoglou P. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol*. 2016 Aug 11;8:93–107. doi: 10.2147/CPAA.S105165

22. Morotti A, Goldstein JN. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages*. 2020;1(1):89–94. doi: 10.1016/j.hest.2020.01.001

23. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990; 21(5):726–30. doi: 10.1161/01.str.21.5.726

24. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713–9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017

25. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120(8):700–5. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.07.034

26. Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012;43(7):1812–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652065

27. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450–8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323

28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0

29. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141–7. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.549

30. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1873–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu083

31. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202575. doi: 10.1371/journal.pone.0202575

32. Maier B, Desilles JP, Mazighi M. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2020;11:599908. doi: 10.3389/fneur.2020.599908

33. Saver JL. Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. *Stroke*. 2007;38(8):2279–83. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487009

34. Qureshi AI, Hussain MS, Nasar A, et al. Intracranial hemorrhages associated with intravenous platelet glycoprotein IIB/IIIA receptor inhibitors in the United States. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(5):371–3. doi: 10.1007/s10557-005-4390-3

35. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(8):2060–5. doi: 10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D

36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.

37. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149–56. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.655894

38. Tapia-Pérez JH, Rupa R, Zilke R, Gehring S, Voellger B, Schneider T. Continued statin therapy could improve the outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2013;36(2):279–87. doi: 10.1007/s10143-012-0431-0

39. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(18):1862–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f848

40. Aarts N, Akoudad S, Noordam R, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke*. 2014;45(7):1951–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004990

41. Liu L, Fuller M, Behymer TP, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Intracerebral Hemorrhage Risk and Outcome. *Stroke*. 2020;51(4):1135–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028406

42. Kubiszewski P, Sugita L, Kourkoulis C, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity [published online ahead of print, 2020 Aug 31]. *JAMA Neurol*. 2020;78(1):1–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3142

43. Weitz JJ, Buller HR. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: present and future. *Circulation*. 2002;105(8):1004–11. doi: 10.1161/hc0802.104331

44. Islam MM, Poly TN, Walther BA, et al. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):166–76. doi: 10.1159/000490741

45. Hou PC, Lin FJ, Lin SY, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage With Concomitant Use of Antidepressants and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Nested Case-Control Study. *Ann Pharmacother*. 2021;55(8):941–8. doi: 10.1177/1060028020980417

46. Jeong HE, Oh IS, Kim WJ, Shin JY. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events Associated with Concomitant Use of Antidepressants and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. 2020;34(10):1063–74. doi: 10.1007/s40263-020-00750-4

47. Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hemorrhagic stroke risk: the Acute Brain Bleeding Analysis study. *Stroke*. 2008;39(3):845–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497040

48. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1450–60. doi: 10.1056/NEJM200105103441907

49. Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT, et al. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1041–7; discussion 1047–8.

50. Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney MI, Weber JT. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr Med Chem*. 2008;15(4):404–14. doi: 10.2174/092986708783497337

51. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):53–63. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70283-0

52. Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol*. 2014;261(11):2061–78. doi: 10.1007/s00415-014-7291-1

53. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63(6):1059–64. doi: 10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83

54. James RF, Palys V, Lomboy JR, Lamm JR Jr, Simon SD. The role of anticoagulants, antiplatelet agents, and their reversal strategies in the management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013;34(5):E6. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1328

55. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996;37(1):12–6. doi: 10.1016/S0033-3182(96)71592-X

56. Ooneda G, Yoshida Y, Suzuki K, et al. Smooth muscle cells in the development of plasmatic arterionecrosis, arteriosclerosis, and arterial contraction. *Blood Vessels*. 1978;15(1-3):148–56. doi: 10.1159/000158160

57. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147

58. Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:25–32. doi: 10.2147/VHRM.S54159

59. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том II: Монография / под общ. ред. Д. А. Сычёва, О. Д. Остроумовой. — М.: Прометей, 2022. — 536 с. [Lekarstvenno-inducirovannye zabolevaniya. Tom II: Monografiya / Ed by DA Sychev, OD Ostroumova. Moscow: Prometej, 2022. (In Russ).].
60. Leasure AC, King ZA, Torres-Lopez V, et al. Racial/ethnic disparities in the risk of intracerebral hemorrhage recurrence. *Neurology*. 2020;94(3):e314–e322. doi: 10.1212/WNL.00000000000008737
61. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
62. Skidmore CT, Andrejsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurg Clin N Am*. 2002;13(3):281–v. doi: 10.1016/S1042-3680(02)00019-0
63. Iakovou I, Dantas G, Mintz GS, et al. Comparison of frequency of hemorrhagic stroke in patients >75 years versus < or =75 years of age among patients receiving glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2004;93(3):346–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.10.018
64. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):531–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.012
65. Huynh T, Cox JL, Massel D, et al. Predictors of intracranial hemorrhage with fibrinolytic therapy in unselected community patients: a report from the FASTRAK II project. *Am Heart J*. 2004;148(1):86–91. doi: 10.1016/j.ahj.2004.02.006
66. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401
67. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925–33. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X
68. Mehta RH, Cox M, Smith EE, et al. Race/Ethnic differences in the risk of hemorrhagic complications among patients with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy. *Stroke*. 2014;45(8):2263–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005019
69. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32(2):438–41. doi: 10.1161/01.str.32.2.438
70. Mazyra M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score [published correction appears in *Stroke*. 2012 Sep;43(9):e102]. *Stroke*. 2012;43(6):1524–31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815
71. Nisar A, Hanumanth R, Khandelwal P. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis: Predictive Factors and Validation of Prediction Models. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):104360. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104360
72. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85(16):1408–16. doi: 10.1212/WNL.00000000000002029
73. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85(16):1408–16. doi: 10.1212/WNL.00000000000002029
74. Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, et al. Intravenous thrombolysis and platelet count [published correction appears in *Neurology*. 2018 Oct 30;91(18):852]. *Neurology*. 2018;90(8):e690–e697. doi: 10.1212/WNL.0000000000004982
75. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100(10):599–607. doi: 10.1093/qjmed/hcm076
76. Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology*. 2001;57(11):1993–9. doi: 10.1212/wnl.57.11.1993
77. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. doi: 10.1378/chest.10-0134
78. Ramasubbu R. SSRI treatment-associated stroke: causality assessment in two cases. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1197–201. doi: 10.1345/aph.1D624
79. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):80–97. doi: 10.1080/07853890.2021.2017474
80. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke*. 2002;33(6):1465–73. doi: 10.1161/01.str.0000018589.56991.ba
81. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016;86(4):360–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002310
82. Adachi T, Hoshino H, Takagi SM, Fujioka S, Saiseikai Stroke Research Group. Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7(1):62–71. doi: 10.1159/000462985
83. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(3):903–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003701
84. Romero J, Rosand J. Hemorrhagic cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol*. 2016;351–64. doi: 10.1016/b978-0-444-53485-9.00018-0
85. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
86. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, 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
87. Сычёв 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. Farmateca*. 2020;6:113–26. (In Russ).]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126
88. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ).]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
89. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ).]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594
90. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Аспирин® Кардио [доступ от 18.06.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/drugs/aspirin-kardio-7424>.
91. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Брилинта® [доступ от 18.06.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/drugs/brilinta-42456>.
92. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Эффиент® [доступ от 18.06.2022]. Доступ по ссылке: www.rlsnet.ru/drugs/effient-41998.
93. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Плавик® [доступ от 18.06.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/drugs/plaviks-8690>.
94. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ).]. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
95. Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеишиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ).]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449
96. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ).]. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
97. Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Стаховская Л. В. и др. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. — М., 2019. — 80 с. [Shamalov NA, Hasanova DR, Stahovskaya LV, et al. Reperfusionnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskij protokol. Moscow: 2019. (In Russ).].

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

