

ISSN 2538-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№3 2022



Издательство

ОКИ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ахмадьяр Н.С.	Морозова Т.Е.
Ашихмин Я.И.	Незнанов Н.Г.
Батурин 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-ok.ru

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 27.10.2022.
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-Ok.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К.3

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Обновлённые рекомендации по представлению результатов клинико-экономических исследований и оценки технологий здравоохранения 2022 ISPOR (CNEERS 2022)

Труутс М. А., Курылёв А. А., Колбин А. С.4

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Интегративная Шкала как инновационный инструмент повышения эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами

Елисеева Е. В., Переломова О. В., Манеева Е. С., Савицкая Д. В.10

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет

Сыраева Г. И., Колбин А. С., Мишинова С. А., Каляпин А. А. 19

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных

Марковцева М. В., Згуральская Е. Н.31

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Применение нового перорального противовирусного препарата молнупиравира в лечении COVID-19 с позиции безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. 35

Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики

Шараева А. Т., Зурдинова А. А.52

**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.	Neznanov N.G.
Baturin V.A.	Omelyanovskii V.V.
Cheberda A.E.	Reshetko O.V.
Cheltsov V.V.	Spassky A.A.
Fitilev S.B.	Sychev D.A.
Frolov M.Yu.	Ushkalova E.A.
Gurevich K.G.	Verlan N.V.
Karpov O.I.	Volskay E.A.
Ketova G.G.	Zvartau E.E.
Krasilnikova A.V.	Zurdinova 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-okl.ru

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)

Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 27.10.2022

Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj 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

Updated guidelines of reporting pharmacoeconomics and health technology assessment results from 2022 ISPOR (CHEERS 2022)

Truuts MA, Kurilev AA, Kolbin AS4

PROVISION OF DRUGS

The Integrative Scale as an innovative method to increase the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines

Eliseeva EV, Perelomova OV, Maneeva ES, Savitskaya DV 10

DRUG UTILIZATION RESEARCH

Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years

Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA 19

EPIDEMIOLOGY

Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods

Markovtseva MV, Zguralskaya EN 31

DRUGS SAFETY

The use of a new oral antiviral drug molnupiravir in the treatment of COVID-19 from a safety perspective

Khokhlov AL, Rybachkova JV 35

Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic

Sharaeva AT, Zurdinova AA 52



Дорогие друзья!

Я думаю, вряд ли кто-то будет возражать, что в настоящее время всё большее значение в принятии клинических, административных, регуляторных решений приобретают данные реальной клинической практики (англ. Real-World Data; RWD). Мы, раздумывая над назначением препарата конкретному больному, хотим знать не просто результаты клинических исследований (хотя, очевидно, и их значимость чрезвычайно высока), а жаждем понимания эффективности использования препарата в определённой возрастной группе пациентов с конкретным набором коморбидностей. Мы хотим знать не просто профиль безопасности препарата, знания о котором сформированы на результатах наблюдений за сотнями пациентов, а понимать, насколько безопасно поведёт себя лекарство при его комбинировании с другими препаратами, у пациентов с нарушением функции экскреторных органов, при беременности. Мы хотим быть уверены в том, что лекарственная инновация несёт в себе новые возможности в лечении пациентов, и при этом не обрушивает бюджет лечебного учреждения – понять это можно только тогда, когда мы получим данные реальной клинической практики.

Наш текущий номер в основе своей также посвящён проблематике исследований реальной клинической практики. Авторы публикуемых сегодня статей демонстрируют целесообразность применения методов интеллектуального анализа данных реального мира в прогнозировании исхода заболевания, для рационального выбора отдельных препаратов внутри класса лекарственных веществ, дополнения данных о профиле безопасности лекарственного средства. Анализ реальных историй болезни нашим коллегам из Кыргызстана позволяет выявить существующие проблемы, связанные с полипрагмазией, и наметить пути оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов.

Таким образом, данные реального мира – это бесценный материал для анализа и принятия взвешенных решений.

Коллеги, мы очень ждём ваших исследований реальной практики и описания вашего опыта.

*С уважением,
Главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»
д. м. н., профессор Зырянов Сергей Кенсаринвич*

Обновлённые рекомендации по представлению результатов клинико-экономических исследований и оценки технологий здравоохранения 2022 ISPOR (CHEERS 2022)

Труутс М. А.¹, Курылёв А. А.^{1,2}, Колбин А. С.^{1,3}

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

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В 2022 г. ISPOR выпустил обновлённый чек-лист по представлению результатов клинико-экономических исследований, поскольку с момента выхода предыдущего руководства прошло более 5 лет. Целью обновлённого руководства является поддержка принятия решений в соответствии с принципами доказательной медицины, расширение числа заинтересованных сторон, налаживание более слаженной и качественной работы исследователей. В статье приводится краткое изложение основных принципов и подходов, принятых в обновлённом руководстве ISPOR по представлению результатов клинико-экономических исследований.

Ключевые слова: фармакоэкономика; обновлённые рекомендации по оценке экономики; оценка технологий здравоохранения; ISPOR; CHEERS

Для цитирования:

Труутс М. А., Курылёв А. А., Колбин А. С. Обновлённые рекомендации по представлению результатов клинико-экономических исследований и оценки технологий здравоохранения 2022 ISPOR (CHEERS 2022). *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):4–9. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-4-9>

Поступила: 12 июля 2022 г. **Принята:** 17 июля 2022 г. **Опубликована:** 12 сентября 2022 г.

Updated guidelines of reporting pharmacoeconomics and health technology assessment results from 2022 ISPOR (CHEERS 2022)

Truuts MA¹, Kurilev AA^{1, 2}, Kolbin AS¹

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

² — NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, Saint-Petersburg, Russia

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. In 2022, ISPOR released an updated checklist on economic evaluation of health care, since the latter several years have passed, the circumstances have changed, and science has progressed that it demanded fresh relevant changes. To support decision-making in accordance with the principles of evidence-based medicine, expanding participants, the involvement of as many sides as possible for more coordinated and high-quality work. The paper contains the main principles included into the ISPOR CHEERS 2022 check-list.

Keywords: pharmacoeconomics; Updated Economic Assessment Recommendations; Health Technology Evaluation; ISPOR; CHEERS

For citations:

Truuts MA, Kurilev AA, Kolbin AS. Updated guidelines of reporting pharmacoeconomics and health technology assessment results from 2022 ISPOR (CHEERS 2022). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):4–9. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-4-9>

Received: July 12, 2022. **Accepted:** July 17, 2022. **Published:** September 12, 2022

Введение / Introduction

Оценка технологий здравоохранения (Health Technology Assessment, HTA; ОТЗ) — наиважнейший инструмент в сфере системы здравоохранения для принятия управленческих решений. Тенденция к непрерывному росту цен на новые лекарства и медицинские технологии обусловлена тем, что в ряде экономически развитых стран смещается фокус с экономии расходов при оказании медицинской помощи на максимальное качество и рациональность при использовании задействованных ресурсов. При помощи ОТЗ возможно принимать решения на основании объективной информации, полученной в результате анализа данных клинических исследований с применением инструментов доказательной медицины [1, 8].

Оценка технологий здравоохранения — это междисциплинарный процесс, в ходе которого на систематической открытой непредвзятой устойчивой основе обобщается информация о медицинских, социальных, экономических и этических вопросах, связанных с применением технологий здравоохранения [2].

Целью ОТЗ является информационная поддержка безопасной, эффективной и ориентированной на нужды пациента политики здравоохранения, которая направлена на достижение наилучшего результата в рамках имеющихся возможностей.

Под технологиями здравоохранения (технологиями, влияющими на здоровье) понимают методы применения научного знания в здравоохранении и охране здоровья [3]. Такими технологиями считают любые подходы к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации: вакцины, лекарственные препараты, медицинские изделия, хирургические и терапевтические процедуры, а также системы, в рамках которых осуществляется укрепление и восстановление здоровья пациента. Количество стран, которые используют ОТЗ при принятии решений, существенно выросло начиная с 80-х годов XX века и сейчас составляет 60 стран мира. Потребность в ОТЗ и экономическом анализе продиктована необходимостью организации населению доступной и качественной медицинской помощи, в условиях ограниченного финансирования; имеющимся субъективизмом и однобокостью медицинских работников вследствие специализации оказания современной медицинской помощи. Известный вклад вносит широкий выбор доступных пациенту методов диагностики, лечения, профилактики без понимания всех их преимуществ и недостатков, а также несоответствие между растущими потребностями населения в медицинской помощи и возможностью их удовлетворить. Всё это влияет на организацию процесса ОТЗ, которая должна учитывать внутренние особенности экономики, организации и управления здравоохранением.

Значимым аспектом ОТЗ и фармакоэкономического анализа является то, что они основаны на прин-

ципах доказательной медицины, опирающихся на рандомизированные клинические исследования и их метаанализы.

Объективный клиничко-экономический анализ в совокупности с доказательной медициной способен существенно снизить затраты на лечение больных разных возрастных и социальных групп.

Клиничко-экономические исследования — важный инструмент создания формулярной системы, обеспечивающий возможность научного выбора тех или иных методов лечения, составления формуляров и списков лекарственных средств для бесплатного и льготного отпуска [4].

Фармакоэкономический анализ — методология сравнительной оценки двух и более методов медикаментозного лечения на основе комплексного, взаимосвязанного учёта результатов лечения и затрат на его реализацию.

В 1995 году был создан ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) — некоммерческое сообщество, которое занимается популяризацией научных знаний в сфере фармакоэкономики и оценки исходов. В качестве заинтересованных лиц в нём участвуют все стороны в области здравоохранения, включая исследователей, учёных, экспертов, регулирующие органы, провайдеров медицинских услуг. Сейчас общество насчитывает около 14000 исследователей, учёных, экспертов из более чем 100 стран мира. ISPOR способствует сбору, оценке и распространению доказательств клинической и экономической действенности медицинских технологий и последствий их применения. Целью организации является поддержка преобразования знаний в области доказательной медицины и экономике здравоохранения в информацию, которая будет полезной для лиц, принимающих решения в здравоохранении с целью повышения качества полученных результатов, увеличения экономической эффективности применения ограниченных ресурсов и достижения как можно большего масштаба охвата населения медицинской помощью надлежащего качества [<https://www.ispor.org/>].

Поскольку принятие решений осуществляется на основании сведений, содержащихся в отчётах о проведённой ОТЗ, ISPOR были созданы сводные стандарты по представлению отчётности о результатах клиничко-экономических исследований (the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards; CHEERS) [6]. Первоначальная версия CHEERS, опубликованная в 2013 году, включала требования к предоставлению в отчёте минимального объёма информации [7]. С течением времени вовлечённость в процесс ОТЗ общественности, пациентских организаций и других заинтересованных сторон обусловила необходимость обновления существующего руководства, что и было сделано в 2022 г.

Цель данной статьи — краткое представление обновлённых рекомендаций CHEERS 2022 на русском языке.

Результаты / Results

Методология создания CHEERS 2022. В процессе формирования обновлённых рекомендаций была создана рабочая группа, включающая представителей общественности и пациентов, для внесения предложений и дополнений [6]. Эксперты в области экономической оценки, редакторы научных журналов, а также специалисты в области принятия решений и оценки медицинских технологий были приглашены для участия в модифицированном процессе Delphi Panel ("Delphi") [6]. Основной задачей, стоящей перед экспертами, было то, что экономические оценки должны быть понятными, интерпретируемыми и воспроизводимыми для тех, кто их использует.

Содержание обновлённого чек-листа CHEERS 2022. CHEERS 2022 состоит из 28 пунктов [6].

Пункт 1. Заголовок. Должен кратко отражать содержание статьи, включать все аспекты для её лёгкого поиска. Рекомендуется, чтобы заголовок содержал словосочетания «экономическая оценка», «экономическая эффективность», «экономическая полезность», «экономическая выгода» с обязательным указанием сравниваемых вмешательств.

Пункт 2. Аннотация. Должна быть ёмкой и представлять структурированное резюме экономической оценки, кратко отражать оценки и задачи исследования, ключевые методы, изучаемую совокупность и условия, временной интервал проведения исследования, перспективы использования результатов, альтернативный анализ и выводы. Выводы должны содержать в себе любое возможное влияние на пациента и общество. Рекомендованный объём аннотации не более 300 слов, но может зависеть от конкретного журнала и его требований. Аннотация должна быть изложена простым языком, понятным пациентам.

Пункт 3. Введение. Должен быть отражён контекст, должно быть понятно, почему проведено исследование. Необходимо описать вопрос исследователя, проблему и её практическую значимость в принятии решений. Правильная постановка вопроса исследования или проблемы принятия решения должна согласовываться с отчётными пунктами 5–8. Необходимо описание изучаемой группы, популяции и вида вмешательства.

Пункт 4. Методы. Этот раздел содержит описание плана экономического анализа.

Пункт 5. Исследуемая популяция. Важна информация об основных характеристиках исследуемой группы для оценки актуальности исследования. Описываются половозрастной состав, демография, социальные и клинические характеристики пациентов.

Пункт 6. Место проведения исследования. Должно быть указано название страны или стран и конкретных условий оказания помощи. Требуется чёткое описание местоположения и условий для того, чтобы читатели могли экстраполировать результаты на другие регионы.

Пункт 7. Компаратор. Необходимо детальное описание сравниваемых вмешательств и стратегий. Вмешательства и технологии могут отличаться в зависимости от страны или условий, поэтому важно описать характеристики изучаемых вмешательств, например интенсивность или частоту приёма (для поведенческих или немедикаментозных вмешательств), график дозирования лекарств, путь и продолжительность введения. Должно быть описано, почему были выбраны конкретные препараты сравнения, необходимы и объяснения, почему более распространённый, дешёвый или более эффективный лекарственный препарат сравнения не рассматривался.

Пункт 8. Перспективы исследования. Это точка зрения, с которой оцениваются затраты и последствия, связанные с компаратором. Рассматриваются перспективы с разных точек зрения: со стороны пациента, плательщика медицинских услуг и социальной. Авторам рекомендуется описывать перспективу (например, система здравоохранения или общество) с точки зрения включённых затрат и связанных с ними компонентов (например, прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты и косвенные/производительные затраты) и насколько это обеспечивает потребности целевой аудитории. Нужно описать, почему выбрана именно эта конкретная точка зрения и сторона.

Пункт 9. Временной горизонт. Указание конкретного промежутка времени, в которое был проведён экономический анализ — это может быть месяц, год/годы. Наиболее часто рассматривается достаточно продолжительный период времени, что особенно оправдано для хронических заболеваний.

Пункт 10. Дисконтирование. Затраты на различные медицинские вмешательства меняются с течением времени, из-за изменения цен и других составляющих стоимости. Ставка дисконтирования позволяет это учесть. В случае если дисконтирование не применяется, рекомендуется указывать ставку дисконтирования 0 % для максимальной прозрачности.

Пункт 11. Выбор результатов. Зависит от того, какой тип экономического анализа был проведён. Например, при проведении анализа экономической эффективности фокус должен быть направлен на клинические исходы (сохранённые годы жизни). Требуется подробное обоснование выбора критериев эффективности.

Пункт 12. Измерение результатов. Описываются методы, которые использовались для измерения результата.

Пункт 13. Оценка результатов. Необходимо оставить ссылку на инструмент с описанием подхода

к оценке и указать, что в некоторых исследованиях (например, в исследовании стоимости болезни) ряд методов не применяются. Не все переменные могут иметь монетизированные значения, отражающие готовность пациентов или государства платить.

Пункт 14. Оценка ресурсов и затрат. Отчётность о затратах в экономической оценке здравоохранения требует рассмотрения двух связанных, но в то же время отдельных процессов:

1) степени дезагрегации, используемой при идентификации и измерении компонентов ресурсов и затрат (например, какие-нибудь микрозатраты по сравнению с валовыми затратами);

2) оценки структуры затрат.

Сами же подходы могут отличаться друг от друга и предполагают компромиссы между теорией и практикой, поэтому необходимо соблюдать прозрачность в отношении выбранного подхода по оценке затрат. Если в экономической оценке используются опубликованные данные с использованием разных методологических подходов для разных составляющих ресурсов и затрат, то каждый из них должен быть подробно описан. В отчёт должны входить сведения о любых допущениях, сделанных в оценках затрат.

Пункт 15. Валюта, цена и конвертация. Необходимо указание календарных дат расчёта составляющих затрат и связанных с ними цен, потому как бывают ситуации, когда известна цена только за предыдущие периоды. Необходимо прямое указание валюты расчётов. Если осуществляется конвертация валюты, нужно указать метод её осуществления (например, с помощью паритета покупательной способности (ППС)). Если оценка включает корректировку как цены и валюты, необходимо указать этапы, по которым были получены затраты, выраженные в целевой валюте и ценовом году, и любые дополнительно применяемые алгоритмы.

Пункт 16. Обоснование и описание модели. Обязательно описание используемой модели для анализа и обоснование её выбора. Рекомендовано использовать рисунки или диаграммы, иллюстрирующие структуру модели для лучшего восприятия читателем.

Пункт 17. Аналитика и предположения. Описываются все применяемые методы анализа и статистического преобразования данных. В отчёте должен быть представлен список всех предположений и расчётов, необходимых читателю. Необходимо предоставление обоснований для предположений и допущений (мнение экспертов, конкретный источник данных).

Пункт 18. Характеристика неоднородности. Имеется в виду неоднородность результатов, которая возникает, когда эффекты от лечения однородны, но прогноз будет отличаться из-за различных характеристик исследуемой популяции. Рекомендуется описывать методы исследования для каждой группы отдельно.

Пункт 19. Характеристика эффектов (эффективности). В зависимости от характеристик разных групп населения эффект воздействия может отличаться. Должны быть описаны любые методы, которые применялись для решения проблем распределения посредством использования специфических для населения параметров (например, более высокие затраты в сельской местности и т. д.). Если эффекты распределения не определялись, это должно быть чётко указано.

Пункт 20. Характеристика погрешностей. В публикации необходимо приводить все погрешности значений, рекомендуется использовать доверительные интервалы дополнительных затрат и дополнительных эффектов и их корректировки.

Пункт 21. Привлечение пациентов и других заинтересованных сторон в исследование. Широкое участие общества повышает уровень качества и актуальности. Требуется описание процедуры привлечения заинтересованных лиц.

Пункт 22. Результаты. Оформляется сводная таблица со всеми входными данными (значениями, диапазонами, эталонами) и используемыми источниками данных.

Пункт 23. Основные результаты. Резюме. Указываются средние значения для основных категорий затрат и результатов, представляющих интерес, а также их суммы. Могут быть дополнительно указаны сводные показатели: коэффициент эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio); чистая денежная выгода (NMB — net monetary benefit).

Пункт 24. Эффект погрешности. Рекомендуется обязательное указание временного промежутка и дисконтной ставки и их влияния на результаты исследования.

Пункт 25. Взаимодействия с пациентами и другими заинтересованными лицами. Важным является обозначение различий, с которыми пациенты или общество могли повлиять на результаты, что создаёт доказательную базу для дальнейшей практики.

Пункт 26. Обсуждение. В этом разделе интерпретируются и критически анализируются результаты исследования. Могут использоваться подзаголовки для удобства восприятия. Обсуждение должно обобщать основные результаты и то, как они подтверждают выводы исследования. Важно подчеркнуть влияние на пациентов, общество и практику, а также новые знания и закономерности, выявленные в результате работы, иными словами, в этом разделе результаты связываются с целью работы. Должно быть описание вопросов, которые не были затронуты в данном исследовании и будут рассмотрены в дальнейшем.

Пункт 27. Источник финансирования. Описывается роль спонсора в разработке, проведении и составлении отчёта. В случае отсутствия финансовой поддержки на это делается соответствующее указание.

Пункт 28. Конфликт интересов. Сведения о конфликте интересов приводятся в публикации

в соответствии с требованиями журнала или Международного комитета редакторов медицинских журналов (The International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE). Заявление о конфликте и о любых других интересах, которые могли повлиять на работу, может быть сделано в течение 36 месяцев до публикации.

Обсуждение / Discussion

Обновлённое руководство ставит целью помочь исследователям в области фармакоэкономики снизить количество ошибок, повысить качество исследований и сделать их более доступными не только для работников здравоохранения, но и для пациентов и общественности [6]. Чек-лист основан на принципах доказательной медицины, которая постоянно развивается и совершенствуется, что потребует в будущем дополнительных редакций чек-листа. Основной задачей же текущего обновления была поддержка принятия

решений для исследователей и внедрение структурированного, чёткого и ясного подхода к представлению результатов клинико-экономических исследований на всех уровнях.

Заключение / Conclusion

Авторы предлагают максимально возможное широкое использование данного руководства по всему миру и приветствуют его перевод на другие языки, оригинал остаётся на международном английском языке [6].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Труутс Марина Анатольевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0418-9598>
ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
SPIN-код: 4470-7845
ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку
e-mail: alex.kolbin@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
SPIN-код: 7966-0845

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

Truuts Marina A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0418-9598>
Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Kurilev Aleksey A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
SPIN code: 4470-7845
Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Kolbin Alexey S.

Corresponding author
e-mail: alex.kolbin@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
SPIN code: 7966-0845
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Faculty of Medicine, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Оценка медицинских технологий : рекомендации / под общ. ред. Белоусова Ю. Б. — Москва : Издательство ОКИ, 2013. — 40 с. : ил. — ISBN 978-5-91730-181-5. [Ocenka medicinskih tehnologij. Ed by: Belousov YuB. Moscow: Izdatel'stvo OKI, 2013. (In Russ.).] URL: <https://izdat-ok.ru/ocenka-medicinskih-tehnologij-rekomendacii>.
2. Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации. «Доктор. Ру» Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015;(3 (104) — 4 (105)):12–6. [Avxentyeva MV, Omelyanovsky VV. Perspectives of Health Technology Assessment in the Russian Federation. “Doctor.Ru” Internal Medicine. Clinical Sleep Medicine. 2015;(3 (104) — 4 (105)):12–6. (In Russ.).]
3. Health Technology Assessment (HTA) Glossary. INAHTA, 2006. URL: <http://www.inahta.net>.
4. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М. А. Авксентьев, В. Б. Герасимов, М. В. Сура ; под ред. П. А. Воробьёва. — М. : Ньюдиамед, 2004. — 404 с. [Kliniko-ekonomicheskij analiz (ocenka, vybor medicinskih

tekhnologii i upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshchi) / MA Avksentiev, VB Gerasimov, MV Sura; Ed by PA Vorobyov. Moscow: N'yudiamed, 2004. (In Russ.).

5. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. URL: <https://www.ispor.org/>.

6. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al.; CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for HealthEconomic Evaluations. Value Health. 2022 Jan;25(1):3–9. doi: 10.1016/j.jval.2021.11.1351

7. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al.; ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013 Mar-Apr;16(2):231–50. doi: 10.1016/j.jval.2013.02.002

8. Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М. : Издательство ОКИ : Буки Веди, 2019. — 252 с. : ил. — ISBN 978-5-4465-2555-3.

Интегративная Шкала как инновационный инструмент повышения эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами

Елисеева Е. В., Переломова О. В., Манеева Е. С., Савицкая Д. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

Аннотация. Оценка эффективности льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) обусловлена необходимостью проведения рациональной фармакотерапии пациентам из числа отдельных (льготных) категорий граждан. Инструментов осуществления подобной оценки недостаточно, что требует их создания и реализации. *Цель исследования* заключалась в разработке интегративной Шкалы оценки эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами (Программы ОНЛП) на модели Дальневосточного федерального округа (ДФО) как информативного инструмента установления результативности льготного сегмента лекарственного обеспечения; представлении преимуществ данной Шкалы по сравнению с другими методами и создании комплекса мероприятий по улучшению эффективности Программы ОНЛП. *Материалы и методы.* Проанализированы результаты комплаентности пациентов; соответствие структуры приобретаемых лекарственных препаратов (ЛП) нормативно-правовой базе и клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ); структура заболеваемости пациентов, первично и повторно признанных инвалидами. *Результаты.* На основе анализа соблюдения важнейших принципов лекарственного обеспечения создан инструмент оценки эффективности Программы ОНЛП, позволяющий участникам ЛЛО — врачам, организаторам здравоохранения, специалистам в области лекарственных закупок — осуществлять рациональное назначение и приобретение препаратов и целесообразно распределять финансовые средства с учётом приоритета жизненно важных наименований. *Заключение.* Созданная интегративная Шкала будет способствовать повышению клинической и экономической эффективности Программы ОНЛП и позволит внести существенный вклад в повышение и сохранение качества жизни пациентов, получающих фармакотерапию в льготном сегменте, как на уровне субъекта Российской Федерации, так и на уровне национальной системы ЛЛО.

Ключевые слова: Программа обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами; Шкала оценки эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами; льготное лекарственное обеспечение

Для цитирования:

Елисеева Е. В., Переломова О. В., Манеева Е. С., Савицкая Д. В. Интегративная Шкала как инновационный инструмент повышения эффективности Программы обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными препаратами. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3): 10–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-10-18>

Поступила: 22 августа 2022 г. **Принята:** 10 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

The Integrative Scale as an innovative method to increase the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines

Eliseeva EV, Perelomova OV, Maneeva ES, Savitskaya DV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Abstract. Evaluation of the effectiveness of Preferential Medicinal Providing is due to the need for rational pharmacotherapy for patients from certain categories of citizens. There are not enough technologies for such an assessment, which requires their creation and implementation. *The purpose of the study.* To develop the Integrative Scale for Evaluating the Effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines on the model of the Far Eastern Federal District as an informative way to establish the effectiveness of the preferential segment of medicinal providing, to show the advantages of this Scale compared to other methods and to propose a set of measures to improve the effectiveness of the Program. *Materials and methods.* The results of the patient survey, compliance of the structure of purchased medicines with the regulatory framework and clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation regulating Preferential Medicinal Providing were analyzed. The structure of the incidence of patients who were initially and repeatedly recognized as disabled. *Results.* Based on the analysis of compliance with the most important principles of medicinal providing, a technology for

evaluating the effectiveness of the Program has been created that allows the participants of the Preferential Medicinal Providing, doctors, Health care organizers, specialists in the field of medicinal procurement, to carry out rational prescribing and purchase of medicines and it is advisable to allocate financial resources taking into account the priority of vital medicines. *Conclusion.* The Integrative Scale will contribute to improving the clinical and economic efficiency of the Program and will make a significant contribution to improving and maintenance the quality of life of patients receiving pharmacotherapy in the preferential segment, both at the level of the subject of the Russian Federation and at the level of the national system of Preferential Medicinal Providing.

Keywords: Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines; Integrative Scale for Evaluating the Effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines; Preferential Medicinal Providing

For citations:

Eliseeva EV, Perelomova OV, Maneeva ES, Savitskaya DV. The Integrative Scale as an innovative method to increase the effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with Necessary Medicines. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(3): 10–18. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-10-18>

Received: August 22, 2022. **Accepted:** September 10, 2022. **Published:** October 24, 2022

Введение / Introduction

Актуальность оценки эффективности ЛЛО обусловлена острой необходимостью организации рациональной фармакотерапии для пациентов из числа отдельных (льготных) категорий граждан. Достижение рациональной фармакотерапии может быть реализовано путём выполнения важнейших принципов лекарственного обеспечения: высокой комплаентности пациентов из числа льготополучателей к назначенному лечению; соответствия номенклатуры ЛП, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионах, ограничительным перечням, утверждаемым ежегодно Правительством Российской Федерации, и клиническим рекомендациям, разработанным и утверждённым МЗ РФ; организации лекарственного обеспечения в соответствии со структурой заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП, а также сохранения льготными категориями граждан права на получение бесплатных лекарств [1–5].

Цель / Goal

Разработать интегративную Шкалу оценки эффективности Программы ОНЛП на модели ДФО как инновационного информативного инструмента установления результативности льготного сегмента лекарственного обеспечения, показать преимущества данной Шкалы по сравнению с другими методами и предложить комплекс мероприятий по повышению эффективности Программы ОНЛП.

Материалы и методы / Materials and methods

Обработано 2185 ответов на вопросы, полученные методом социологического опроса на основе разработанной нами анкеты по определению комплаентности у 115 пациентов медицинских организаций амбулаторного звена. Анкетирование проводилось по принципу конфиденциальности, без указания

персональных данных пациентов и идентификации медицинских организаций, в которых проводилось исследование.

Анкета включала 19 вопросов, отражающих следующие показатели: возраст, пол пациента; инвалидность (группа) и длительность нахождения на инвалидности; диагноз; длительность заболевания; названия ЛП, которые пациент получает по льготным рецептам, бесплатно; ознакомление пациента с инструкцией по применению ЛП перед началом приёма; соблюдение пациентами рекомендаций лечащего врача по приёму ЛП; мнение пациента об эффективности фармакотерапии, назначенной по Программе ОНЛП; наличие нежелательных реакций на ЛП, которые пациент получает по Программе ОНЛП, и их описание; пропуск пациентом приёма лекарств и причины пропуска; соблюдение режимов и выполнение коррекции терапии; наличие курения и приёма алкоголя; готовность пациента начать предпринимать меры для улучшения состояния своего здоровья; присутствие в окружении пациента близких людей, которые поддерживают его в создании положительного настроения на продолжение лечения и восстановление здоровья.

Проведён анализ приложения № 2 к Распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями) [6].

Проанализированы клинические рекомендации фармакотерапии актуальных для Программы ОНЛП заболеваний, находящиеся в свободном доступе в разделе «Рубрикатор клинических рекомендаций» на сайте МЗ РФ — <https://cr.minzdrav.gov.ru/> [7].

Изучено 463 формы медико-социальной экспертизы «Структура заболеваемости пациентов, первично и повторно признанных инвалидами» у 125 234 пациентов по данным Бюро медико-социальной экспертизы.

Осуществлён ABC VEN-анализ номенклатуры 117 международных непатентованных наименований (МНН) ЛП для фармакотерапии актуальных для Программы ОНЛП заболеваний: бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни

лёгких (ХОБЛ), ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), нарушений мозгового кровообращения (НМК), болезни Паркинсона (БП), эпилепсии (ЭП), сахарного диабета (СД), приобретаемых для Программы ОНЛП. Поиск МНН ЛП осуществлялся посредством свободного доступа на портале «Единая информационная система в сфере закупок» — <https://zakupki.gov.ru/> [8].

На проведение исследования получено одобрение Междисциплинарного комитета по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты / Results

В настоящее время существует ряд методов оценки эффективности оборота ЛП: исследование структуры и рациональности затрат на основе клинико-экономического исследования с использованием прикладного ABC VEN-анализа; исследование потребления лекарственных средств — Drug Utilization Research (DUR); сравнительный анализ различных показателей льготного сегмента [9–12].

Преимущества ABC VEN-анализа номенклатуры ЛП, приобретаемых для ЛЛО, заключаются в определении рациональности затрат на приобретение жизненно важных (категория «V»), необходимых (категория «E») и второстепенных (категория «N») наименований, в зависимости от групп затратности (группа «A» — высокочрезвычайно дорогие препараты, занимающие 80 % бюджета Программы ОНЛП; группа «B» — препараты со средним уровнем затрат — 15 % бюджета Программы ОНЛП; группа «C» — препараты с низким уровнем затрат — 5 % бюджета Программы ОНЛП). Изолированное применение ABC VEN-анализа не учитывает оценку соответствия номенклатуры препаратов, закупаемых для ЛЛО, клиническим рекомендациям МЗ РФ и действующим ограничительным перечням Программы ОНЛП, а также не предполагает изучения комплаентности пациентов, получающих медикаментозное лечение по Программе ОНЛП [9–10].

Метод исследования потребления ЛП (Drug Utilization Research) основан на изучении продажи, распространения, назначения и использования ЛП в обществе, с оценкой медицинских, социальных и экономических последствий. Данный инструмент является высокоинформативным, однако не подходит для оценки эффективности фармакотерапии в льготном сегменте, в связи с тем, что не учитывает оценку рациональности структуры ЛП, приобретаемых по Программе ОНЛП, в зависимости от структуры заболеваний пациентов, и соответствие номенклатуры лекарственных препаратов Программы ОНЛП ограничительным перечням и клиническим рекоменда-

циям, утвержденным МЗ РФ, а также не предполагает учёта числа пациентов, признанных инвалидами, и числа пациентов, сохранивших за собой право на получение бесплатных ЛП [11].

Метод исследования эффективности деятельности ЛЛО на основании сравнительного анализа выписки рецептов за определённый временной промежуток; данных о численности пациентов по семи высокозатратным нозологиям (по данным регистров) и финансировании Программы ОНЛП; динамики расходов на лечение гемофилии; динамики расходов на лечение рассеянного склероза; динамики объёма потраченных денежных средств по Программе ОНЛП не позволяет представить полную оценку соответствия номенклатуры закупаемых ЛП перечням Программы ОНЛП, структуре заболеваний пациентов и клиническим рекомендациям фармакотерапии определённых заболеваний, утвержденным МЗ РФ, а также не устанавливает рациональность номенклатуры ЛП по затратности и жизненной важности и не учитывает комплаентность пациентов [12].

Нами создан инновационный инструмент определения эффективности Программы ОНЛП для актуальных заболеваний: БА, ХОБЛ, ИБС, ГБ, НМК, БП, ЭП, СД — на основе комплекса целевых показателей:

1 — Интегративный показатель эффективности Программы ОНЛП;

2 — показатель комплаентности пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП в регионе;

3 — показатель лекарственного обеспечения региона (соответствие номенклатуры лекарственных препаратов, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионе, номенклатуре действующих перечней Программы ОНЛП);

4 — показатель соответствия номенклатуры лекарственных препаратов, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионе, клиническим рекомендациям, утвержденным МЗ РФ;

5 — показатель соответствия номенклатуры лекарственных препаратов, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионе, и структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП в регионе;

6 — число пациентов, сохранивших за собой право на получение бесплатной лекарственной помощи по Программе ОНЛП в регионе;

7 — число пациентов, признанных инвалидами. Рекомендуемые значения целевых показателей — 100 %.

Распределение показателей интегративной Шкалы оценки эффективности Программы ОНЛП представлено на рис. 1.

Анализ показал, что интегративные показатели эффективности Программы ОНЛП оценены как низкие и находились в пределах от 53,7 до 76,6 %.

Наибольшие значения установлены для СД —

76,6%, БП — 74,9%, ИБС — 72,6%. Наименьшие — для НМК — 53,7%, ХОБЛ — 54,7%. Средняя эффективность Программы составила 65,9% (рис. 2).

В результате исследования нами разработана модель для общего расчёта показателей эффективности Программы ОНЛП. Под моделью мы понимаем математическую конструкцию в виде коэффициентов K_i семи уровней. В каждый уровень внедрены количественные методы оценки эффективности в виде формул, позволяющих отразить состояние

предметной области. Предлагаемая модель с точки зрения комплексных коэффициентов позволит в будущем производить расчёты показателей клинической и экономической эффективности Программы ОНЛП. При комплексном подходе и поэтапном проведении процедуры оценки эффективности есть возможность проанализировать проблемы в данной системе, а также разработать рекомендации для усовершенствования механизмов управления Программы ОНЛП (рис. 3).



Рис. 1. Распределение показателей Шкалы оценки эффективности Программы ОНЛП

Fig. 1. Distribution of indicators of Integrative Scale for Evaluating the Effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines

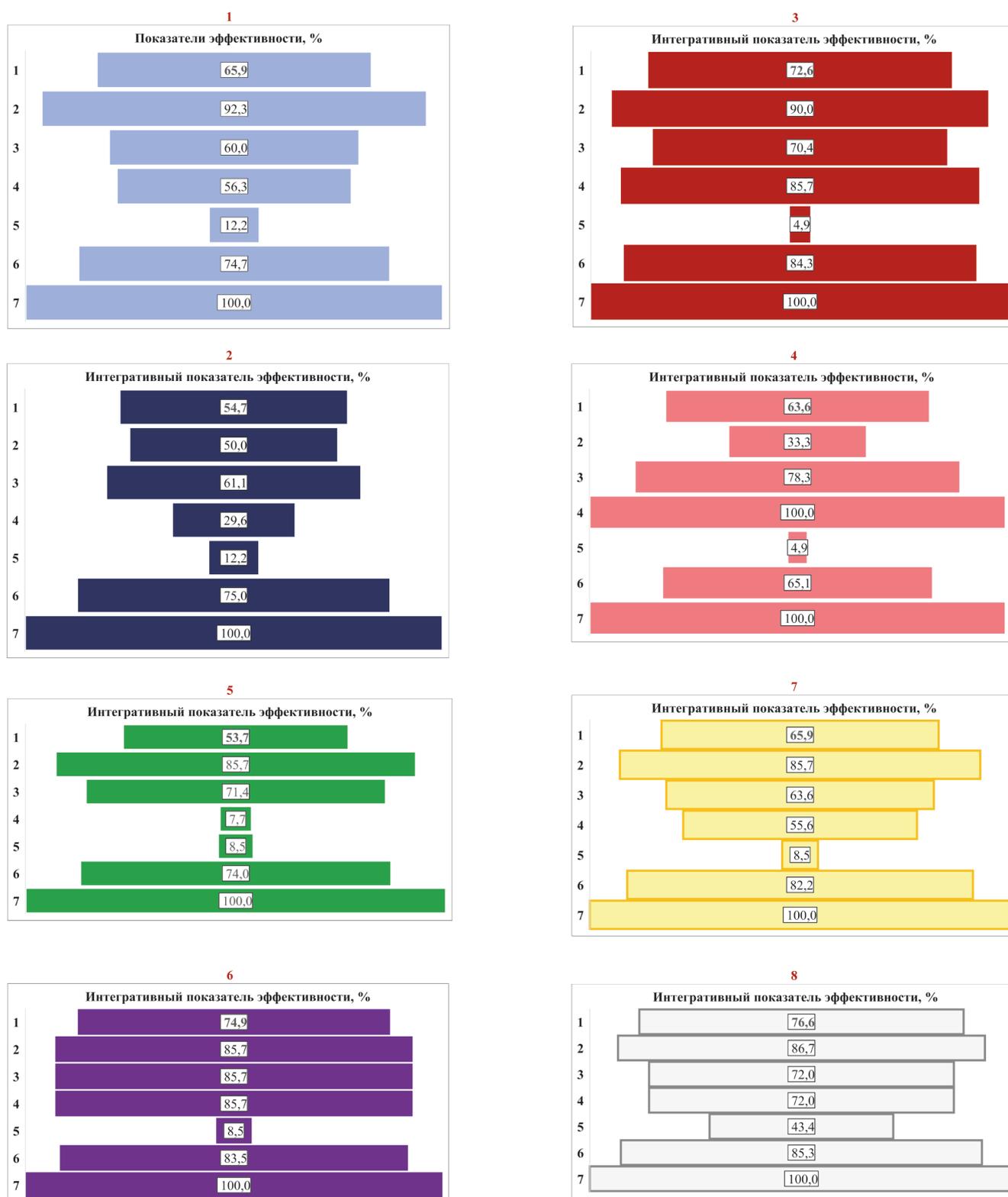


Рис. 2. Шкала оценки эффективности Программы ОНЛП, разработанная на примере лекарственной номенклатуры для фармакотерапии: 1 — БА; 2 — ХОБЛ; 3 — ИБС; 4 — ГБ; 5 — НМК; 6 — БП; 7 — ЭП; 8 — СД

Fig. 2. Integrative Scale for Evaluating the Effectiveness of the Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines developed on the example of medicinal nomenclature for pharmacotherapy: 1 — bronchial asthma; 2 — chronic obstructive pulmonary disease; 3 — coronary heart disease; 4 — hypertension; 5 — disorders of cerebral circulation; 6 — Parkinson's disease; 7 — epilepsy; 8 — diabetes mellitus

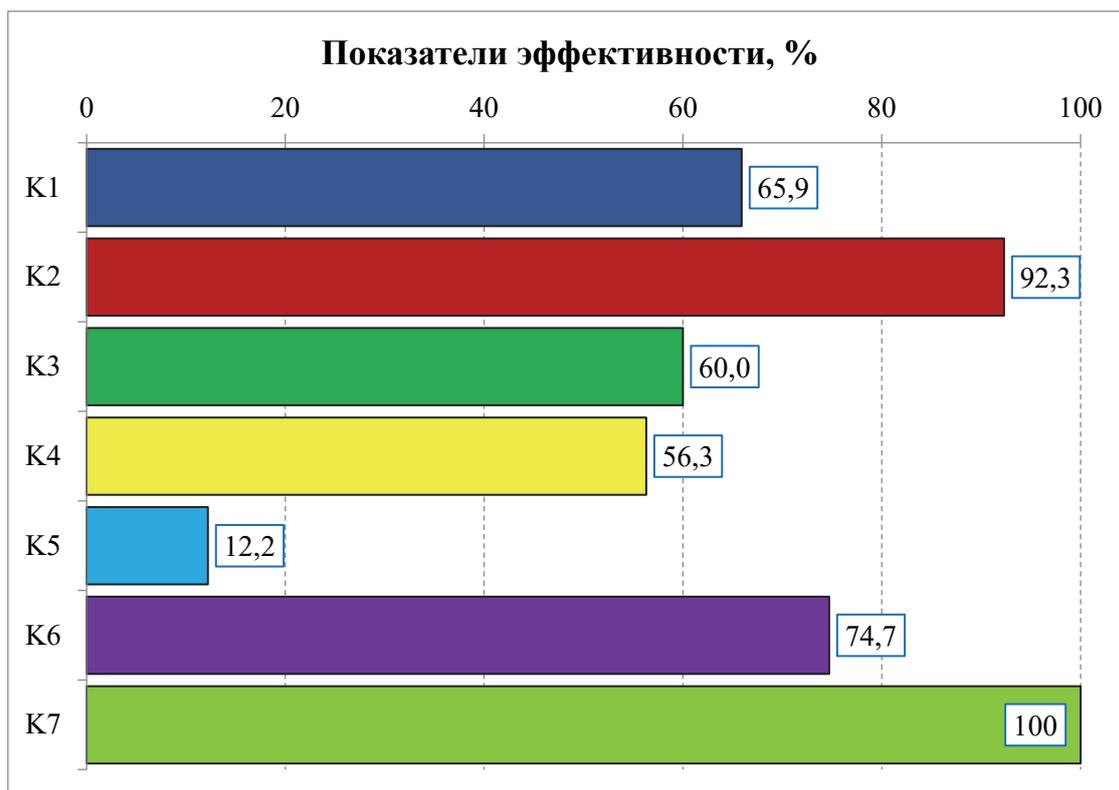


Рис. 3. Модель расчёта показателей эффективности Программы ОНЛП

Fig. 3. A model for calculating Program for Providing Certain Categories of Citizens with the Necessary Medicines indicators

Формулы для расчёта показателей эффективности Программы ОНЛП, соответствующие уровням модели

1-й уровень

$$K_1 = \frac{\sum_{i=2}^7 K_i}{6} \times 100\%,$$

где K_i — коэффициенты показателей эффективности из диаграммы данных, %.

2-й уровень

$$K_2 = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\sum_{j=1}^m x_j}{m}}{n} \times 100\%,$$

где x_i — комплаентность по каждому фактору каждого опрошиваемого пациента, %;
 m — количество факторов в анкете;
 n — количество опрошиваемых пациентов.

3-й уровень

$$K_3 = \frac{M}{N} \times 100\%,$$

где M — число наименований лекарственных препаратов,купаемых по Программе ОНЛП в регионе;
 N — число наименований лекарственных препаратов, рекомендованных к закупке согласно номенклатуре действующих перечней Программы ОНЛП.

4-й уровень

$$K_4 = \frac{M}{N} \times 100\%,$$

где M — число наименований лекарственных препаратов,купаемых по Программе ОНЛП в регионе;
 N — число наименований лекарственных препаратов, рекомендованных к закупке согласно клиническим рекомендациям, утверждённым МЗ РФ.

5-й уровень

$$K_5 = \frac{d}{S} \times 100\%,$$

где *d* — финансирование фармакотерапии исследуемого заболевания (руб.);
S — финансирование по Программе ОНЛП всех заболеваний в структуре (руб.).

6-й уровень

$$K_6 = \frac{M}{N} \times 100\%,$$

где *M* — число пациентов, сохранивших за собой право на получение бесплатной лекарственной помощи по Программе ОНЛП в регионе;
N — число пациентов, признанных инвалидами по определённому заболеванию.

7-й уровень

$$K_7 = 100\%,$$

где *K7* — число пациентов, признанных инвалидами по определённому заболеванию (100 %).

Заключение / Conclusion

Невысокие уровни эффективности Программы ОНЛП связаны с недостаточной комплаентностью пациентов, получающих фармакотерапию в льготном сегменте, что в свою очередь обусловлено низкой мотивацией и информированностью льготополучателей в области рационального лечения и возможностей повышения продолжительности и качества жизни; отсутствием в законодательной и нормативно-правовой базе юридических документов, регламентирующих выстраивание структуры лекарственных закупок в соответствии с номенклатурой перечней ЛЛО, клиническими рекомендациями, утверждёнными МЗ РФ, и структурой заболеваний, которыми страдают льготные категории граждан, а также отказом значительного числа пациентов от получения ЛП с заменой денежной компенсацией.

На основании разработки и применения Шкалы оценки эффективности Программы ОНЛП нами предложен комплекс мероприятий по повышению эффективности Программы ОНЛП:

- создание нормативно-правовой базы, регламентирующей рациональное использование лекарств в виде включения в перечни Программы ОНЛП наименований ЛП, эффективность и безопасность которых доказана результатами масштабных мировых и отечественных рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализа;
- исключение из перечней Программы ОНЛП наименований ЛП, эффективность которых на

конечные «твёрдые» точки (повышение продолжительности жизни, снижение числа фатальных осложнений) не доказана в РКИ, результатами систематических обзоров и метаанализа;

- установление базовой потребности в ЛП на основании проведения ABC VEN-анализа и оценки рациональности использования лекарств, с учётом структуры заболеваний пациентов-льготополучателей Программы ОНЛП;
- ведение регистров пациентов-льготополучателей Программы ОНЛП по структуре заболеваний;
- соблюдение клинических рекомендаций МЗ РФ при проведении фармакотерапии и закупки наименований ЛП для лечения актуальных для льготного сегмента заболеваний;
- повышение комплаентности пациентов в виде улучшения информированности и мотивации в отношении фармакотерапии;
- создание благоприятных социальных, медицинских и организационных условий для сохранения гражданами отдельных (льготных) категорий права на получение бесплатных лекарств и предупреждение замены препаратов денежной компенсацией;
- использование электронных сервисов, содержащих современную доступную информацию высокого уровня доказательности, предназначенных для поддержки профессионалов здравоохранения — врачей, включая клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, специалистов в области лекарственных закупок, участвующих в ЛЛО, с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии;
- проведение регулярной оценки эффективности Программы ОНЛП на основе рекомендованной нами Шкалы.

Предложенный нами инновационный инструмент — интегративная Шкала оценки эффективности Программы ОНЛП, созданная на основании Интегративного показателя эффективности Программы ОНЛП; показателя комплаентности пациентов, получающих фармакотерапию по Программе ОНЛП в регионе; показателя лекарственного обеспечения региона; показателя соответствия номенклатуры лекарственных препаратов, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионе, клиническим рекомендациям, утверждённым МЗ РФ; показателя соответствия номенклатуры лекарственных препаратов, приобретаемых по Программе ОНЛП в регионе, и структуры заболеваний пациентов, получающих фармакотерапию по Программе в регионе; числа пациентов, сохранивших за собой право на получение бесплатной лекарственной помощи по Программе ОНЛП в регионе, и числа пациентов, признанных инвалидами, — является инновационным методом управления качеством ЛЛО. Применение Шкалы оценки эффективности Программы ОНЛП

будет способствовать существенному улучшению клинической и экономической эффективности льготного сегмента и позволит внести значительный вклад в повышение продолжительности и качества жизни льготных категорий граждан, как на уровне субъекта Российской Федерации, так и на уровне национальной системы льготного лекарственного обеспечения.

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.

Участие авторов. Елисеева Е. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Переломова О. В., Манеева Е. С., Савицкая Д. В. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи.

Participation of authors. Eliseeva EV — model development, analysis and interpretation of results, editing, final approval of the manuscript; Perelomova OV, Maneeva ES, Savitskaya DV — collection, analysis and statistical processing of data, systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Елисеева Екатерина Валерьевна

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

SPIN-код: 1332-1667

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Переломова Оксана Валерьевна

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

SPIN-код: 5555-4138

старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Манеева Елена Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

SPIN-код: 7346-3385

к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Савицкая Динна Владимировна

e-mail: patent@tgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-5291>

SPIN-код: 8928-6822

патентовед ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

Eliseeva Ekaterina V.

e-mail: yeliseeff23@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

SPIN code: 1332-1667

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-rector, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Perelomova Oksana V.

e-mail: operelomova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9227-1929>

SPIN code: 5555-4138

Senior Lecturer, Institute of Fundamental Foundations and Information Technologies in Medicine, FSBEI HE PSMU MOH, Vladivostok, Russia

Maneeva Elena S.

Corresponding author

e-mail: alena_nice_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

SPIN code: 7346-3385

PhD in Medicine, Assistant of Department of General and Clinical Pharmacology, FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Savitskaya Dinna V.

e-mail: patent@tgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-5291>

SPIN code: 8928-6822

Patent Scientist FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia

Литература / References

1. Волкова Н. С., Ерёмина О. Ю. Лекарственное обеспечение инвалидов: теоретические и практические проблемы. *Журнал российского права*. 2018;(11):85–96. [Volkova NS, Eryomina OYu. Drug Provisioning for Persons with Disabilities: Theoretical and Practical Issues. *Journal of Russian Law*. 2018;(11):85–96. (In Russ).]. doi: 10.12737/art_2018_11_8

2. Тельнова Е. А. Эксперимент, опередивший время: о московском эксперименте по изменению (упорядочению) оплаты за лекарственные средства, отпущенные по льготным рецептам. *Ремедиум*. 2019;(10):70–5.

[Telnova EA. Experiment ahead of time: about the Moscow experiment on preferential drug provision. *Remedium*. 2019;(10):70–5. (In Russ).]. doi: 10.21518/1561-5936-2019-10-70-75

3. Тельнова Е. А., Загоруйченко А. А. О государственном регулировании на российском фармацевтическом рынке и проблемах лекарственного обеспечения. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2020;(3):11–20. [Telnova EA, Zagoruychenko AA. About state regulation in the Russian pharmaceutical market and problems of drug supply.

Modern organization of drug supply. 2020;(3):11–20. (In Russ.). doi: 10.30809/solo.3.2020.2

4. Хабриев Р. У., Суходолов А. П., Спасенников Б. А., Безмельницына Л. Ю., Мешков Д. О. Система принятия решений в программе льготного лекарственного обеспечения. *Известия Байкальского государственного университета*. 2018;28(1):6–11. [Khabriev RU, Sukhodolov AP, Spasennikov BA, Bezmelnitsyna LY, Meshkov DO. The decision-making system in the Program of Subsidized Pharmaceutical Provision. *Izvestiya Baykal'skogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Baikal State University*. 2018;28(1):6–11. (In Russ.). doi:10.17150/2500–2759.2018.28(1).6–11

5. Стаховская Л. В., Иванова Г. Е., Репьев А. П. Медицинское право и правовые основы медицинской реабилитации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):30–4. [Stakhovskaya LV, Ivanova GE, Repyev AP. Medical law and the legal basis of medical rehabilitation. *Pacific Medical Journal*. 2015;(1):30–4. (In Russ.).]

6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2406-R of October 12, 2019 (with changes and additions) [Internet]. (In Russ.). Доступно по: <http://base.garant.ru/72861778/>. Ссылка активна на 19.08.2022.

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. [Ministry of Health of Russian Federation. Rubricator of Clinical Recommendations [Internet]. (In Russ.). Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 19.08.2022.

8. Закупки: официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок [Электронный ресурс]. [Procurement: official website of the Unified Information System in the field of procurement [Internet].

(In Russ.). Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html>. Ссылка активна на 19.08.2022.

9. Гайгольник Т. В., Демко И. В., Бочанова Е. Н., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Соловьёва И. А. Фармакоэкономический анализ затрат на обеспечение льготными лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью лёгких на территории Красноярского края. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;(2):49–59. [Gaygolnik TV, Demko IV, Bochanova EN, Kraposhina AYU, Gordeeva NV, Solovyova IA. Pharmacoeconomic analysis of cost in terms of maintenance of preferential medicines patients with chronic obstructive pulmonary disease on the territory of Krasnoyarsk region. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016;(2):49–59. (In Russ.). doi: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.049-059

10. Толкушин А. Г., Давыдовская М. В., Ягудина Р. И. Концепция определения равновесной цены инновационных лекарственных препаратов на основе их реальной ценности — Value-based Pricing. *Ремедиум*. 2017;(12):6–14. [Tolkushin AG, Davydovskaya MV, Yagudina RI. The concept of determining the equilibrium price of innovative drug based on their real value — Value Based Pricing. *Remedium*. 2017;(12):6–14. (In Russ.).]

11. Чеберда А. Е. Исследования потребления лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):42–5. [Cheberda AE. Drug utilization research. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1):42–5. (In Russ.).]

12. Тельнова Е. А. Программе ДЛО-ОНЛС — 10 лет. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):143–7. [Telnova EA. Extensive Drug Coverage — ONLS Program is 10 years. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(5):143–7. (In Russ.).]

Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет

Сыраева Г. И.^{1,2}, Колбин А. С.¹, Мишинова С. А.¹, Каляпин А. А.³

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

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

³ — ООО «Айкьювиа Солюшнс», Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Исследования, посвящённые оценке уровня потребления, равно как и вопросам фармакобезопасности нестероидных противовоспалительных средств, на национальном уровне в Российской Федерации ограничены. Изучение этих вопросов позволит определить общие тренды потребления и назначения данной группы лекарственных средств. *Цель.* Оценить характер потребления НПВС на территории Российской Федерации в период с 2010 по 2020 г. *Методы.* Поиск информации осуществлялся по данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), а также выгрузки национальной базы (Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора; АИС РЗН). С целью оценки потребления основных МНН из группы НПВС за период 2010–2020 гг. из базы данных ООО «Айкьювиа Солюшнс» была выгружена и проанализирована информация об объёме продаж всех торговых наименований, реализованных к продаже в Российской Федерации. *Результаты.* В ходе проведённого анализа установлено, что на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте ибупрофен (3 230 415 088); на четвёртом — метамизол (4 172 344 008); кеторолак на пятом месте (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 7481,8). Заявленные МНН показали несколько иное распределение при расчёте показателей DDDs/P (пациенто-год) суммарно, а именно: в порядке убывания нимесулид, кеторолак, ибупрофен, АСК, парацетамол, метамизол. *Заключение.* Обозначенные уровни потребления не коррелируют с данными национальной базы данных «Фармаконадзор», что говорит о недостаточном постмаркетинговом контроле профилей безопасности обозначенных лекарственных средств.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции; нестероидные противовоспалительные средства; фармаконадзор; фармакоэкономика; DDD; автоматизированная информационная система Росздравнадзора

Для цитирования:

Сыраева Г. И., Колбин А. С., Мишинова С. А., Каляпин А. А. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3):19–30. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>

Поступила: 22 августа 2022 г. **Принята:** 10 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years

Syraeva GI^{1,2}, Kolbin AS¹, Mishinova SA¹, Kalyapin AA³

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

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

³ — “IQVIA Solutions” LLC, Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* Studies devoted to the assessment of consumption, as well as to the issues of pharmacosafety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, are limited at the national level in the Russian Federation. The study of these issues will determine the general trends of consumption and prescription of this group of drugs. *Aim.* To assess the consumption pattern of NSAIDs in the Russian Federation in the period from 2010 to 2020. *Methods.* Information was searched using data from the state register of drugs (GRLS) as well as national database downloads (automated information system of Roszdravnadzor; AIS RZN). To estimate the consumption of the main INN from the group of NSAIDs for the period 2010–2020 the information on the sales volume of all trade names, sold for sale in the Russian Federation was unloaded from the database of IQVIA Solutions Ltd. and analyzed. *Results.* The analysis showed that the first place by total amount of consumption was occupied by acetylsalicylic acid

(5953 058 854); second place — paracetamol (4635 122 085); third place — ibuprofen (3 230 415 088); fourth place — metamizole (4 172 344 008); fifth place — ketorolac (91 617 809,04); sixth — nimesulide (69761 7481,8). The claimed INNs showed a slightly different distribution when calculating the DDDs/P (patient-year) totals, namely, in descending order, nimesulide, ketorolac, ibuprofen, acetylsalicylic acid, paracetamol, and metamizole. *Conclusion.* The indicated levels of consumption do not correlate with the data of the national database “Pharmacovigilance”, which indicates insufficient post-marketing monitoring of the safety profiles of the indicated medicines.

Keywords: adverse drug reactions; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; pharmacovigilance; pharmacoeconomics; DDD; automated information system of Roszdravnadzor

For citations:

Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA. Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(3):19–30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-19-30>

Received: August 22, 2022. **Accepted:** September 10, 2022. **Published:** October 24, 2022

Введение / Introduction

Изучение лекарственных средств (ЛС) на популяционном уровне позволяет спрогнозировать целый ряд системных процессов. К примеру, при проведении «исследований популяционного среза» (cross-sectional study) становится возможным охарактеризовать эффективность и безопасность применения определённых международных непатентованных наименований (МНН) при конкретных нозологических формах. В долгосрочных фармакоэпидемиологических исследованиях можно оценить результативность национальных программ здравоохранения [1].

Группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — одна из самых востребованных ввиду широкого спектра клинических показаний и относительно благоприятного профиля безопасности [2]. Необходимо также отметить, что НПВС занимают лидирующие позиции по уровням продаж и вносят значительный вклад в расходы как системы здравоохранения, так и общества в целом [3].

Для оценки воздействия на популяцию того или иного ЛС могут применять как количественные (Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза), так и качественные показатели [4]. Изучению потребления НПВС на территории Российской Федерации с использованием показателя Defined Daily Dose (DDD) посвящено небольшое количество исследовательских работ. Существующие публикации, как правило, освещают вопросы потребления ЛС из группы НПВС на уровне конкретной медицинской организации (больница, поликлиника) или региона. В частности, большое фармакоэпидемиологическое исследование, проведённое Хуцишвили М. Ш. и соавт. (2008), посвящено оценке потребления НПВС с использованием DDD-методологии в рамках конкретной больницы [5]. Аналогичное по дизайну исследование, посвящённое изучению объёма и структуры потребления НПВС в многопрофильном стационаре Волгограда, было проведено в 2016 г. (Ульрих Ю. С. и соавт., 2017) [6]. Исследование, проведённое Хайкиной Е. В. и соавт. в 2020 г.,

было посвящено изучению особенностей применения НПВС среди взрослого населения г. Смоленска в рамках самолечения [7].

Цель / Aim

Оценить количественное и качественное применение НПВС на территории Российской Федерации за 10 лет. Для решения поставленной цели были решены следующие задачи:

- 1) определить количественное применение НПВС в РФ;
- 2) выделить основные МНН, которые лидируют по объёму применения на территории РФ;
- 3) проанализировать качественное применение НПВС в РФ, с позиции профиля безопасности;
- 4) сопоставить данные о характере потребления с данными национальной базы фармаконадзора.

Материалы и методы / Materials and methods

Для оценки количественного потребления НПВС применяли концепцию DDD / ATX [8]. Проведение DDD-мониторинга лекарственных средств даёт возможность получать реальные данные об их потреблении и оценивать тенденции использования определённой группы лекарственных препаратов [9]. Достоверным источником информации о величине DDD служит специализированный сайт ВОЗ — WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [4]. Каждому ЛС, имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) устанавливает DDD (Defined Daily Dose), в том числе и для представителей группы НПВС.

С целью оценки количественного потребления основных МНН из группы НПВС за период 2010–2020 гг. по данным, предоставленным ООО «Айкьювиа Солюшнс» (IQVIA) [10], была выгружена и проанализирована информация об объёмах потребления всех торговых наименований, реализованных в Российской Федерации.

С целью определения основных представителей группы НПВС, наиболее потребляемых в РФ, были проанализированы несколько референтных источников информации. Во-первых, для определения всех зарегистрированных на территории РФ МНН из группы НПВС и соответствующих им торговых наименований был промониторирован государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [11]. В рамках мониторинга настоящего информационного ресурса были выделены наиболее часто встречающиеся представители группы НПВС. В настоящее исследование были включены только монопрепараты (комбинированные лекарственные средства не вошли в анализ) и только те их лекарственные формы, в отношении которых возможен расчёт DDD. Таким образом, из анализа исключены следующие лекарственные формы: гели, мази, кремы, суппозитории, глазные капли и трансдермальные пластыри, ввиду невозможности выполнить расчёт потребления. В рамках следующего аналитического этапа, было произведено сопоставление информации из ГРЛС с теми данными, которые были получены в отношении сбыта на коммерческом и фармацевтическом рынках, представленными в материалах ООО «Айкьювиа Солюшнс». В окончательный расчёт DDD не вошли те показатели фармацевтического и коммерческого рынков, для которых не удалось идентифицировать держателя регистрационного удостоверения.

Для оценки качественного показателя применения НПВС, частоты нежелательных лекарственных реакций использовали данные национальной базы фармаконадзора (Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор» Росздравнадзора (АИС РЗН)). В соответствии с установленным законодательством, в данную базу данных вносят сведения о количестве и качестве нежелательных лекарственных реакций (НЛР), при применении определённых ЛС [12]. В дальнейшем внесённые сведения представляется возможным анализировать для экстраполяции данных о безопасности конкретного МНН на большую популяционную выборку [13].

Данные о зарегистрированных за 10-летний период данных НЛР были выгружены из национальной базы данных «Фармаконадзор». Система АИС РЗН предназначена для работников системы здравоохранения и держателей регистрационных удостоверений для внесения информации о случаях НЛР, которые имеют следующие критерии: серьёзность, случаи терапевтической неэффективности при применении ЛС, разрешённых к обращению в РФ, а также случаи индивидуальной непереносимости и умышленной передозировки. Серьёзным нежелательным явлением или реакцией является любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое после применения подозреваемого лекарственного средства закончилось следующим исходом: 1) смерть; 2) угроза для жизни; 3) госпитализация или её продление; 4) стойкая или значительная нетрудоспособность или инвалидность; 5) врождённая аномалия или

дефект развития [14]. Некоторыми международными экспертными организациями предлагается также учитывать дополнительный критерий: является ли событие, ассоциированное с безопасностью пациента, клинически значимым [15]. При работе с данными национальной базы по вопросам фармаконадзора последний критерий не учитывали, так как он не указан в законодательной базе РФ.

Результаты / Results

На первом этапе работы с данными удалось проанализировать общую тенденцию по уровню продаж представителей группы НПВС и определить пять основных медикаментов, лидирующих по уровню сбыта на розничном и коммерческом рынках за период 2010–2020 гг. — это ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид (рис. 1).

Как показано на рис. 1, лидирующую позицию по количеству реализованных упаковок ЛС за 10-летний период на территории РФ занимали АСК (1 344 146 959 уп.), парацетамол (842 349 790 уп.), ибупрофен (764 991 315 уп.), кеторолак (457 561 106 уп.), нимесулид (385 861 172 уп.). На последнем месте по количеству проданных упаковок — фенилбутазон (4 675 526 уп.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, количественная оценка потребления производится в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией (АТС; Anatomical Therapeutic Chemical). Существующая система анализа использования ЛС предполагает следующие варианты расчёта DDD: DDD — средняя поддерживающая суточная доза ЛС по результатам мониторинга врачебных назначений Всемирной организацией здравоохранения по всему миру; DDDs — данные по конкретному учреждению, выраженные в количестве дневных доз за год — применительно к настоящему исследованию по данным ООО «Айкьювиа Солюшнс» о реализованных упаковках заявленных МНН.

Расчёты для пяти лидирующих по количеству продаж МНН производили по заявленному ниже алгоритму [16]:

- 1) Доза в форме выпуска (г) = $\frac{\text{дозировка (г)} \times \text{количество (таб.,мл)}}{1000}$;
- 2) Общее потребление ЛС (г) = Доза в форме выпуска (г) × количество проданных форм выпуска;
- 3) Количество потреблённых DDDs = $\frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}}$.

Один из доступных методов оценки воздействия — показатель пациент-единиц времени [17]:

- 4) Р (пациент - единиц времени) = $\frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}} \times T$.

В качестве единиц времени в данном вычислении учитывались годы. Таким образом, T = 1 год (365 календарных дней). Кроме того, следует указать на тот факт, что в зависимости от той или иной лекарственной формы (пероральный или парентеральный приём) был использован соответствующий показатель DDD.

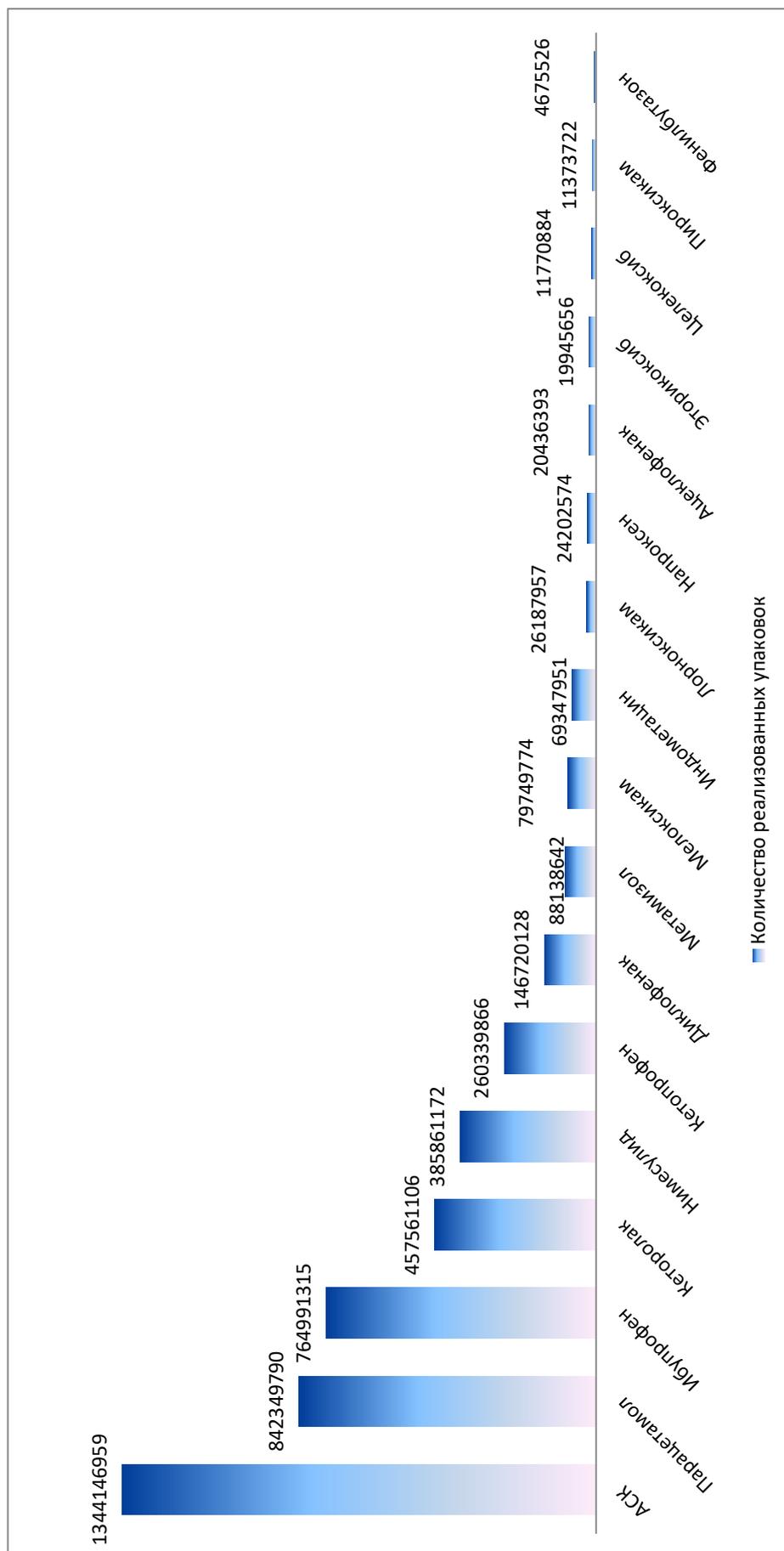


Рис. 1. Ранжирование основных представителей группы НПВС в зависимости от продаж (по количеству упаковок) за период 2010–2020 гг.
Fig. 1. Ranking of the main representatives of the NSAID group depending on sales (by the number of packages) for the period 2010–2020
 Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.
 Note: АСК — ASA — acetylsalicylic acid.

Таблица 1
Table 1

Расчёт DDDs и P (пациенто-год) для заявленных МНН в Российской Федерации за период 2010–2020 гг.

Calculation of DDDs and P (patient-year) for declared INN in the Russian Federation for the period 2010–2020

МНН: ацетилсалициловая кислота Код по АТХ: N02BA01										
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/е	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	Р (пациенто-год), п/о	Р (пациенто-год), п/е	
3	1	1	1 344 146 959	5 953 058 854	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо	1 984 352 951	Не применимо	
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно		1 984 352 951
МНН: парацетамол Код по АТХ: N02BE01										
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/е	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	Р (пациенто-год), п/о	Р (пациенто-год), п/е	
3	3	1	842 349 790	4 634 197 848	924 237	1 544 732 61	308 079	1 544 732 616	308 079	
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно		1 545 040 695
МНН: метамизол Код по АТХ: N02BB02**										
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/е	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	Р (пациенто-год), п/о	Р (пациенто-год), п/е	
3	3	1	88 138 642	3 732 444 655	439 899 352,5	1 244 148 218	146 633 117,5	1 244 148 218	146 633 117,5	
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно		1 390 781 336
МНН: ибупрофен Код по АТХ: M01AE01										
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/е	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDDs, п/о	Количество потреблённых DDDs, п/е	Р (пациенто-год), п/о	Р (пациенто-год), п/е	
1.2	1.2	1	764 991 315	3 230 415 088	6,72	2 692 012 568	5,6	2 692 012 568	5,6	
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно		2 692 012 573

Таблица 1 (продолжение)

Расчёт DDDs и P (пациенто-год) для заявленных МНН в Российской Федерации за период 2010–2020 гг.

Table 1

Calculation of DDDs and P (patient-year) for declared INN in the Russian Federation for the period 2010–2020

МНН: кеторолак Код по АТХ: M01AB15									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDD, п/о	Количество потреблённых DDD, п/е	Р (пациенто- год), п/о	Р (пациенто- год), п/е
0,03	0,03	1	457 561 106	73 096 755,6	18 521 053,44	2 436 558 520	617 368 448	2 436 558 520	617 368 448
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно	
				91 617 809,04		3 053 926 968		3 053 926 968	
МНН: нимесулид Код по АТХ: M01AX17									
Рекомендованная ВОЗ DDD (г) * п/о	DDD (г) * п/е	Т (ед. времени), годы	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), п/о	Общее потребление ЛС (г), п/е	Количество потреблённых DDD, п/о	Количество потреблённых DDD, п/е	Р (пациенто- год), п/о	Р (пациенто- год), п/е
0,2	Не предусмотрено	1	385 861 172	697 617 481,8	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено	3 488 087 409	Не предусмотрено
				Общее потребление ЛС (г), п/о+п/е		Общее количество DDDs		Р (пациенто-год) суммарно	
				697 617 481,8		3 488 087 409		3 488 087 409	

Примечание: * — данные сайта https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ [4]; п/о — для перорального приёма; п/е — для парентерального введения; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЛС — лекарственное средство; МНН — международное непатентованное наименование; ** — включение в анализ МНН; метамизол Код по АТХ: N02BB02 поясняется далее по тексту.

Note: * — site data https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ [4]; п/о — for oral administration; п/е — for parenteral administration; ВОЗ — WHO — World Health Organization; ЛС — МР — medicinal product; INN — international non-proprietary name; ** — inclusion in the analysis INN; metimizole ATC code: N02BB02 explained further in the text.

Представленные сведения относительно заявленных МНН в Российской Федерации не позволяют выделить долю ЛС, приходящуюся на педиатрические стационары, пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что ограничивает расчёты. Концепция DDD не учитывает в том числе местное применение, система установленных дневных доз разработана только для взрослых пациентов весом более 70 кг.

Как показано в данных, представленных в табл. 1, распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) было следующим: на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте метамизол (4 172 344 008), данное МНН включено в анализ, несмотря на то, что по количеству реализованных упаковок находится только на седьмой строчке; на четвёртом месте ибупрофен (3 230 415 088); на пятом — кеторолак (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 7481,8). Таким образом, данное распределение практически для всех МНН соответствует объёмам продаж.

В то же время перерасчёт по количеству DDDs показывает несколько иное распределение заявленных МНН, а именно: на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте; на втором месте — кеторолак

(общее количество DDDs 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался на пятом месте; на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвёртом месте; на четвёртом месте АСК (общее количество DDDs 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало; на пятом месте парацетамол (общее количество DDDs 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте; на шестом месте метамизол (общее количество DDDs 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.

Показатель пациенто-год в рамках настоящего анализа отражает количество DDD, которое получил 1 взрослый человек на территории РФ весом около 70 кг в год. Ввиду того, что в рамках настоящего исследования единица времени составляла 1 год (365 дней), показатель пациенто-год совпадает с общим количеством DDDs. Как показано в табл. 1, ранжирование обозначенных МНН, в зависимости от пациенто-года, аналогично ранжированию по DDDs.

Предварительная работа с выгрузкой из национальной базы фармаконадзора позволила идентифицировать общее количество зарегистрированных спонтанных сообщений, к которым применимы те или иные критерии серьёзности. Общее количество сообщений составило 20 088 (рис 2).

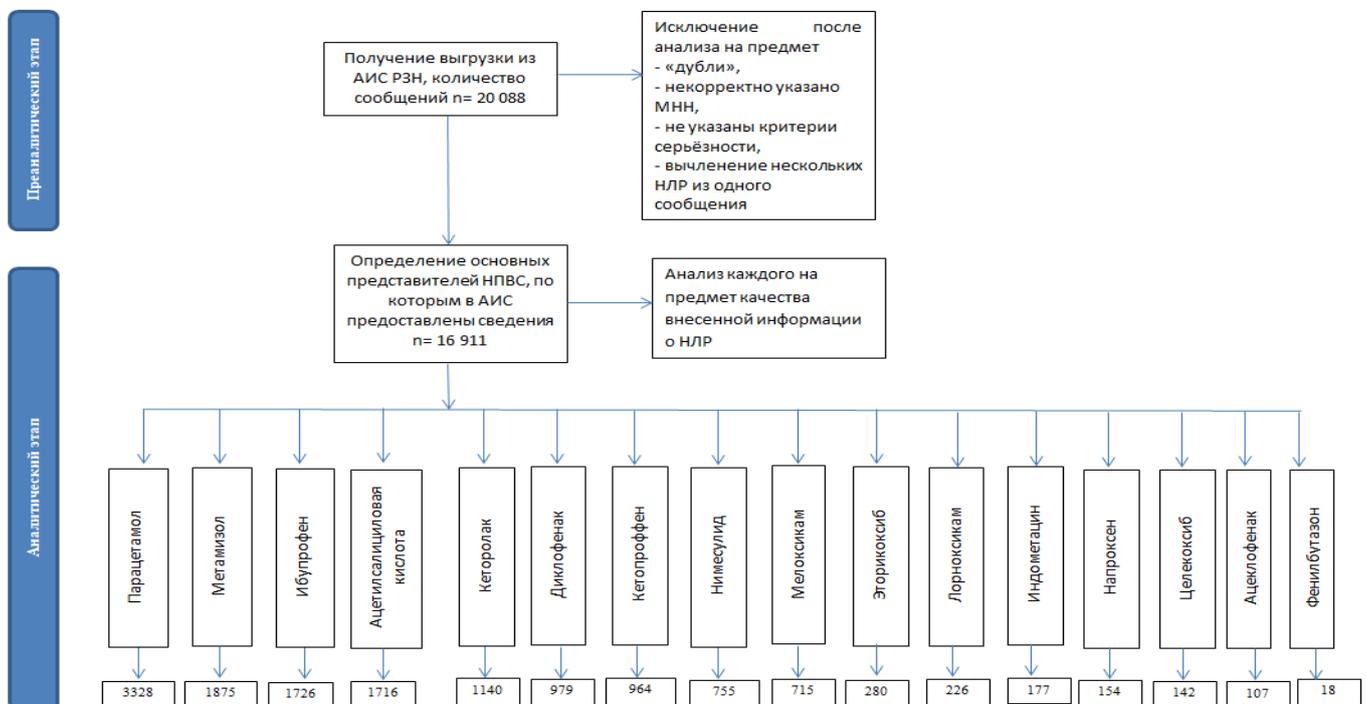


Рис. 2. Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

Fig. 2. Flowchart describing the stages of analysis when working with messages from the Automated Information System of Roszdravnadzor.

Примечание: АИС РЗН — Автоматизированная информационная система Росздравнадзора.

Note: АИС РЗН — AIS RZN — Automated information system of Roszdravnadzor.

Как показано на рис. 2, в отношении ряда МНН количество НЛР преваляло — парацетамол (3328 (19,7%), метамизол (1875 (11,1 %)), ибупрофен (1726 (10,2 %)), АСК (1716 (10,1 %)), кеторолак (1140 (6,7 %)). В то же время нимесулид, который по уровню общего количества DDDs находится на первом месте, по количеству зарегистрированных спонтанных сообщений в АИС РЗН оказался лишь на восьмой строчке (755 (4,7 %)).

Основным системно-органным классом, в отношении которого описываются события, ассоциированные с вопросами безопасности, является кожа и подкожные структуры (при кодировании сообщений с использованием классификатора Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs версия 23.0) [13].

В рамках следующего этапа работы были сопоставлены данные, полученные по количеству НЛР из национальной системы «Фармаконадзор», с уровнем общего потребления в граммах и общего количества DDDs шести основных представителей НПВС (рис. 3 и 4).

Как показано на рис. 3, для большинства МНН наблюдается слабopоложительная корреляция количества НЛР с уровнем потребления ЛС (коэффициент корреляции $\approx 0,7$).

Как показано на рис. 4, при сопоставлении сведений относительно количества зарегистрированных НЛР и количества потребления заявленных МНН с использованием методологии DDDs не обнаружено положительной корреляции (коэффициент корреляции $\approx -0,8$), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.

Обсуждение полученных результатов / Discussion of the results obtained

В мировой практике при проведении фармакоэпидемиологических исследований применяют два метода: обзор применения лекарственных средств (Drug Utilization Review, DUR) и программу оценки использования лекарств (Drug Utilization Evaluation, DUE). Применение DUR позволяет охарактеризовать применяемую фармакотерапию с точки зрения её рациональности, а также характера потребления в разрезе конкретного региона, области и т.д. В рамках DUE представляется возможным оценить корректность назначения, дозировку, длительность терапии и т.д. [18; 19]. Для оценки количественного использования ЛС в качестве универсальной единицы измерения используют DDD. Важно отметить, что DDD не всегда соответствует назначаемой дозе (поскольку она является средним значением двух или более чаще всего используемых доз) и является одним из индикаторов эффективности стратегии контроля корректности фармакотерапии.

Данное исследование представляет собой анализ за период 2010–2020 гг. При оценке общего потребления (пероральные и парентеральные формы ЛС) лидирующими МНН были МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид. При перерасчёте с использованием методологии DDDs распределение по уровню объёма потребления оказалось несколько иным — первое место — нимесулид, второе место —

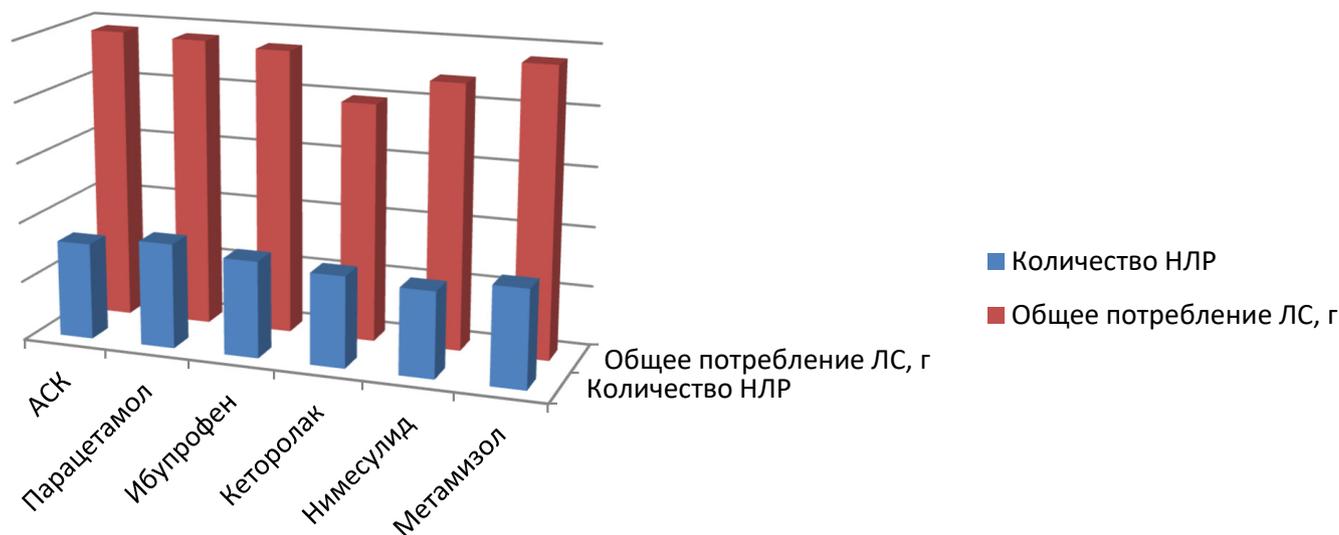


Рис. 3. Сопоставление данных о количестве НЛР в АИС РЗН и общего потребления лекарственных средств (в граммах) заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол

Fig. 3. Comparison of data on the number of ADRs in the RZN AIS and the total consumption of drugs (in grams) of the declared INN: ASA, paracetamol, ibuprofen, ketorolac, nimesulide, metamizole

Примечания: НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — Автоматизированная система Росздравнадзора; МНН — международное непатентованное наименование; АСК — ацетилсалициловая кислота; ЛС — лекарственное средство; * — для удобства визуализации в отношении DDDs представлена логарифмическая шкала.

Notes: НЛР — ADR — adverse drug reaction; АИС РЗН — automated system of Roszdravnadzor; МНН — INN — international non-proprietary name; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; ЛС-МР — medicinal product; * — for ease of visualization, DDDs are presented on a logarithmic scale.

кеторолак, третье место — ибупрофен, четвертое место — АСК, пятое место — парацетамол. Следует подчеркнуть, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, в частности, в расчёты не вошли те ЛС, которые имеют комбинированный состав. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что приведённые в исследовании показатели могут быть выше. При анализе сведений, предоставленных ООО «Айкьювиа Солюшнс» относительно реализации АСК на территории РФ, удалось идентифицировать назначение данного МНН по двум основным направлениям: в качестве антиагреганта (код по АТХ В01АС06) и в качестве НПВС (код по АТХ N02BA01), в связи с чем, несмотря на лидирующую позицию относительно реализованных упаковок, потребление данного ЛС оказалось относительно небольшим.

Проведённый анализ базы данных национальной системы «Фармаконадзор» за 10-летний период позволил идентифицировать количество и качество зарегистрированных спонтанных сообщений в отношении представителей НПВС. Идентифицированные НЛР позволили установить, что данные в АИС РЗН соотносятся с теми МНН, по которым зафиксировано лидирующее потребление на территории РФ по DDDs. Стоит также подчеркнуть тот факт, что за заявленный промежуток времени количество спонтанных сообщений относительно невелико (20 088), несмотря на

то, что данная группа ЛС является одной из самых востребованных со стороны населения благодаря безрецептурному отпуску и широкому спектру показаний к применению. С одной стороны, это указывает на недостаточный медицинский мониторинг назначенной фармакотерапии как на стационарном, так и на амбулаторных этапах лечения пациентов со стороны медицинских работников. С другой — небольшое количество зарегистрированных НЛР связано с низкой информированностью медицинских работников о необходимости предоставления сведений в национальную базу. Даже по тому объёму данных, которые представлены в АИС РЗН на момент разработки настоящего исследования, можно заключить, что преобладающее количество сообщений описывает поражение кожи и подкожных структур (при кодировании сообщений с использованием классификатора Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs версия 23.0). Данный факт не согласуется с данными референтных источников информации, так как в отношении НПВС, главным образом, описывается гастротоксичность и реакции со стороны сердечно-сосудистой системы [20]. Данный факт в том числе может указывать на неэффективность постмаркетинговых наблюдений со стороны держателей регистрационных удостоверений.

Уровень потребления указанных МНН не соотносится с уровнем репортирования спонтанных сообщений

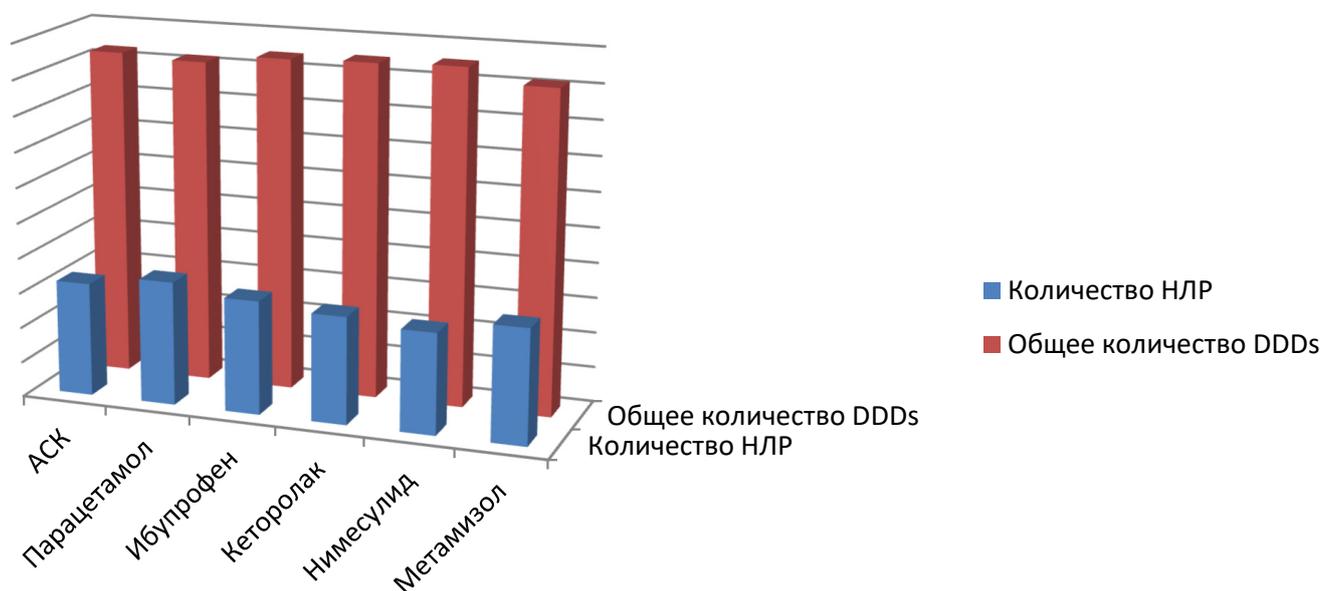


Рис. 4. Сопоставление данных о количестве НЛР в АИС РЗН и потребления лекарственных средств, выраженного в DDDs заявленных МНН: АСК, парацетамол, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, метамизол

Fig. 4. Comparison of data on the number of ADRs in AIS RZN and consumption of drugs, expressed in DDDs of declared INN: ASA, paracetamol, ibuprofen, ketorolac, nimesulide, metamizole

Примечания: НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АИС РЗН — Автоматизированная система Росздравнадзора; МНН — международное непатентованное наименование; АСК — ацетилсалициловая кислота; DDDs — Defined Daily Dose, установленная средняя поддерживающая доза, выраженная в количестве дневных доз за год; * — для удобства визуализации в отношении DDDs представлена логарифмическая шкала.

Notes: НЛР — ADR — adverse drug reaction; АИС РЗН — automated system of Roszdravnadzor; МНН — INN — international non-proprietary name; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; ЛС-МП — medicinal product; DDDs — Defined Daily Dose, the established average maintenance dose, expressed as the number of daily doses per year; * — for ease of visualization, DDDs are presented on a logarithmic scale.

в АИС РЗН (коэффициент корреляции — 0,91). Однако в отношении одного МНН — метамизол — заявленная тенденция неоднозначная. Для метамизола в рамках настоящего исследования не определён уровень потребления по DDDs, уровень реализации данного ЛС на территории РФ находится на восьмом месте, однако количество НЛР составляет 11,1% (2-е место по количеству сообщений). Данное обстоятельство может быть объяснено разным профилем безопасности обозначенных МНН, и потенциальные риски фармакотерапии в отношении метамизола преобладают в сравнении с рисками от назначения других ЛС из группы НПВС. Кроме того, разная частота в количестве зарегистрированных событий, ассоциированных с вопросами безопасности, может быть связана с низкой настороженностью в отношении представителей группы НПВС со стороны медицинских работников, так как данные ЛС представлены на фармацевтическом рынке довольно давно.

Данное исследование представляет собой анализ за десятилетний период, в связи с чем не представляется возможности оценить динамику тех или иных показателей. В связи с этим необходимо продолжить сбор данных для выявления статистически значимых взаимосвязей.

Выводы / Conclusions

1. По количеству реализованных упаковок за обозначенный период лидировала АСК, далее парацетамол, ибупрофен, кеторолак и нимесулид, на седьмой строке метамизол. Вероятно, такой относительно высокий уровень продаж именно АСК связан с тем, что ЛС используют как противовоспалительное лекарственное средство и как антиагрегант.
2. Распределение по общему потреблению ЛС в граммах (суммарный показатель перорального и парентерального приёма) оказался следующим: на первом месте по общему количеству потребления располагалась АСК (5 953 058 854); на втором месте — парацетамол (4 635 122 085); на третьем месте — метамизол (4 172 344 008); на четвёртом месте — ибупрофен (3 230 415 088); на пятом — кеторолак (91 617 809,04); на шестом — нимесулид (69 761 7481,8). Таким образом, данное распределение практически для всех МНН соответствует объёмам продаж.
3. В данном исследовании показатель общего количества DDDs (суммарно для перорального и парентерального применения) совпадает с показателем «пациенто-год» (*P* (пациенто-год) суммарно пероральный и парентеральный приём). Заявленные МНН показали несколько иное распределение при расчёте показателей DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно, а именно: на первом месте — нимесулид (общее количество DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно 3 488 087 409), в то время как по уровню общего потребления нимесулид располагался на последнем, шестом, месте; на втором месте — кеторолак (общее количество DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно 3 053 926 968), в то время как по уровню общего потребления кеторолак располагался на пятом месте; на третьем месте — ибупрофен (общее количество DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно 2 692 012 573), при этом по уровню общего потребления располагается на четвёртом месте; на четвёртом месте — АСК (общее количество DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно 1 984 352 951), хотя по уровню общего количества потребления данное ЛС лидировало; на пятом месте — парацетамол (общее количество DDDs/*P* (пациенто-1 год) суммарно 1 545 040 695), хотя по уровню общего потребления располагается на втором месте; на шестом месте — метамизол (общее количество DDDs/*P* (пациенто-год) суммарно 1 390 781 336), в то время как по уровню общего потребления метамизол располагался на третьем месте.
4. В отношении ряда МНН количество НЛР: парацетамол — 3328 (19,7%), метамизол — 1875 (11,1%), ибупрофен — 1726 (10,2%), АСК — 1716 (10,1%), кеторолак — 1140 (6,7%). В то же время нимесулид, лидирующий среди всех заявленных МНН по уровню общего количества DDDs, характеризуется относительно низким количеством зарегистрированных спонтанных сообщений в АИС РЗН — 755 сообщений (4,7%).
5. При сопоставлении сведений относительно количества зарегистрированных НЛР и суммарного уровня перорального и парентерального потребления ЛС в граммах, определяется положительная корреляционная зависимость одного показателя от другого (коэффициент корреляции $\approx 0,7$). В то же время количество НЛР отрицательно коррелирует с показателями DDDs для заявленных МНН (коэффициент корреляции $\approx -0,8$), что является высоким признаком независимости одной величины от другой.
6. Объём репортированных сообщений по всем заявленным МНН является относительно низким, но, несмотря на низкие темпы предоставления сведений в национальную базу фармаконадзора, определяются критерии серьёзности, в том числе представляющие угрозу для жизни, в том числе окончившиеся летальным исходом.
7. Более глубокий анализ позволит выявить уровень потребления в год и по другим МНН, оценить профиль безопасности и оптимизировать выбор НПВС как с позиции оценки фармакологических эффектов и рисков, так и с экономически оптимальной точки зрения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность ООО «Айкьювиа Солюшнс» за предоставление данных для написания настоящей публикации.

Acknowledgments. The team of authors would like to thank IQVIA Solutions LLC for providing data for this publication.

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

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

SPIN-код: 9650-5671

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

Колбин Алексей Сергеевич

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN-код: 7966-0845

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

Мишинова Софья Андреевна

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

SPIN-код: 3719-8737

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

Каляпин Антон Андреевич

e-mail: anton.kalyapin@iqvia.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

директор по развитию бизнеса и работе с поставщиками, ООО «Айкьювиа Солюшнс», Москва, Россия

Syraeva Gulnara I.

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

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

SPIN code: 9650-5671

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

Kolbin Alexey S.

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN code: 7966-0845

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

Mishinova Sofia A.

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

SPIN code: 3719-8737

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

Kalyapin Anton A.

e-mail: anton.kalyapin@iqvia.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-2991>

Business Development and Supplier Relations Director, “IQVIA Solutions” LLC, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Фармакоэпидемиология: пособие / Т. Л. Галанкин, Е. В. Вербицкая; под ред. А. С. Колбина. — СПб.: Издательство СПбГУ, 2015. 40. [Farmakoepidemiologiya: posobie / T. L. Galankin, E. V. Verbitskaya; Ed. by A. S. Kolbin. SPb.: Izdatel'stvo SPbGU, 2015. (In Russ).].

2. Журавлёва М. В., Кукес В. Г., Прокофьев А. Б., Сереброва С. Ю., Гордеевская Г. И., Бердникова Н. Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международ-*

ный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;(6-4): 687-96. [Zhuravlyova MV, Kukes VG, Prokofev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Rational use of NSAIDs — balance of efficiency and safety (review). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research.* 2016;(6-4):687-96. (In Russ).]. Доступно по ссылке: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9677>. Ссылка активна на: 28.02.2022.

3. dsm.ru [Internet]. Компания DSM Group: Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ. Доступно по ссылке: <https://dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>. Ссылка активна на 28.02.2022.
4. ATC/DDD Index 2022 [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2022 February 28]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
5. Хуцишвили М. Ш., Батурич В. А. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления нестероидных противовоспалительных средств в стационаре до и после внедрения формулярной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(1):130–4. [Khutsishvily MSh, Baturin VA. Pharmacoepidemiological study of non-steroid anti-inflammatory medicine use in the in-patient department before and after the formular system adoption. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2008;4(1):130–4. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoepidemiologicheskoe-issledovanie-potrebleniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-sredstv-v-statsionare-do-i-posle-vnedreniya>. Ссылка активна на: 28.02.2022.
6. Ульрих Ю. С., Пенькова В. А., Привальцева Н. С. Изучение объёма и структуры потребления нестероидных противовоспалительных средств в многопрофильном стационаре города Волгограда в 2016 году // Конференция «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», апрель 19–22, 2017; Волгоград. [Ul'rikh YuS, Pen'kova VA, Prival'tseva NS. Izuchenie ob'ema i struktury potrebleniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv v mnogoprofil'nom stacionare goroda Volgograda v 2016 godu. (Conference proceeding) Konferenciya "Aktual'nye problemy eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny", 2017 Apr 19–22; Volgograd. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35442693>. Ссылка активна на 28.02.2022.
7. Хайкина Е. В., Жаркова Л. П., Хайкин А. М., Ким Ю. А. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди жителей города Смоленска. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(4):50–5. [Khaikina EV, Zharkova LP, Khaikin AM, Kim Yu A. Analysis of self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs among population in Smolensk. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. 2020;19(4):50–5. (In Russ.)]. doi: 10.37903/vsgma.2020.4.8
8. Зиганшина Л. Е., Магсумова Д. Р., Кучаева А. В., Пикуза О. И., Герасимов В. Б., Яворский А. Н. ATC/DDD — классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клиническая практика*. 2004;(1):28–33. [Ziganshina LE, Magsumova DR, Kuchaeva AV, Pikuza OI, Gerasimov VB, Yavorsky AN. ATC/DDD — klassifikatsionnaya sistema v farmakoepidemiologicheskikh issledovaniyakh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2004;(1):28–33. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://www.clinvest.ru/jour/article/viewFile/388/363>. Ссылка активна на 28.02.2022.
9. Божкова С. А., Разоренов В. Л., Борисов А. М. Применение DDD-анализа для коррекции и контроля потребления антибиотиков при лечении парепротезной инфекции. *Экология человека*. 2012;19(4):52–7. [Bozhkova SA, Razorenov VL, Borisov AM. Application of atc/ddd-system for correction and control of antibiotics use in treatment of prosthetic joints infection. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2012;19(4):52–7. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728–0869–2012–4–52–57
10. Iqvia.com [Internet]. Аналитические материалы и публикации IQvia Solutions LLC. [Analiticheskie materialy i publikacii IQvia Solutions LLC. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia/publications>. Ссылка активна на 28.02.2022.
11. Открытая база данных: Государственный реестр лекарственных средств РФ [Internet]. [Open database: State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 28.02.2022.
12. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. (ред. от 11.06.2021 г.) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ 1 April 2010 (red. ot 03.04.2020) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://fzrf.ru/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz/st-64.php>. Ссылка активна на 28.02.2022.
13. Сыраева Г. И., Колбин А. С. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):16–26. [Syraeva GI, Kolbin AS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' adverse drug reactions: 10 years of national database data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):16–26. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588–0519–2021–4–16–26
14. Сыраева Г. И., Мишинова С. А. Отчёт о данных национальной базы по нежелательным явлениям лекарств, применяемых при новой коронавирусной инфекции // Международная медико-биологическая конференция «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье», апрель 24, 2021; Санкт-Петербург. [Syraeva GI, Mishinova SA. Otchyot o dannyh nacional'noj bazy po nezhelatel'nykh yavleniyam lekarstv, primenyaemykh pri novoy koronavirusnoy infekcii. *Mezhdunarodnaya mediko-biologicheskaya konferenciya "Fundamental'naya nauka i klinicheskaya medicina — chelovek i ego zdorov'e"*, Apr 24, 2021; Sankt-Peterburg. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46147382>. Ссылка активна на 28.02.2022.
15. Ema.europa.eu [Internet]. European Medical Agency Inclusion/exclusion criteria for the Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2022 Feb 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf.
16. Гомон Ю. М., Колбин А. С., Светличная Ю. С., Проскурин М. А. Комплексная оценка потребления антимикробных препаратов на стационарном этапе оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге в 2014–2016 гг. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;4(34):39–46. [Gomon YM, Kolbin AS, Svetlichnaya YS, Proskurin MA. Comprehensive Assessment of Antimicrobial Drug Consumption at the St. Petersburg Hospitals in 2014–2016. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;4(34):39–46. (In Russ.)]. doi: 10.31556/2219–0678.2018.34.4.039–046
17. Филиппова А. В., Колбин А. С., Вербицкая Е. В., Глаголев С. В., Поливанов В. А. Системная характеристика профиля безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологической практике. *Качественная клиническая практика*. 2019;(2):75–84. [Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Glagolev SV, Polivanov VA. Systemic characteristic of safety profile of monoclonal antibodies used in rheumatology practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(2):75–84. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588–0519–2019–10075
18. Чеберда А. Е. Исследования потребления лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):42–5. [Cheberda AE. Drug utilization research. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(1):42–5. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/77>. Ссылка активна на 28.02.2022.
19. Shalini S, Ravichandran V, Saraswathi R et al. Drug utilization studies — an overview. *International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology*. 2010;3(1):803–10. doi: 10.37285/ijpsn.2010.3.1.2
20. Gallelli L, Colosimo M, Pirritano D et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical drug investigation*. 2007;27(2):115–22. doi: 10.2165/00044011–200727020–00004

Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных

Марковцева М. В.¹, Згуральская Е. Н.²

¹ — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет», Ульяновск, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее часто встречающихся лимфо-пролиферативных заболеваний европейской популяции с увеличением частоты в пожилом и старческом возрасте. Стандартные подходы к прогнозированию общей выживаемости у этой категории пациентов не учитывают наличие коморбидной патологии и имеют невысокую точность. Ввиду этого поиск параметров, влияющих на показатель общей выживаемости пациентов с ХЛЛ, представляет особую актуальность. *Цель исследования* — на этапе постановки диагноза ХЛЛ выделить факторы, влияющие на общую выживаемость больных ХЛЛ. *Материалы и методы.* Ретроспективно проанализированы данные 132 пациентов с ХЛЛ стадии А-С по Binet с известной общей выживаемостью. Задача решалась методами интеллектуального анализа данных, а именно с использованием логических алгоритмов классификации. *Результаты.* Скорость клубочковой фильтрации определена в качестве параметра, который объективно обосновывает отклонение реальных сроков общей выживаемости пациентов от расчётных по стандартной системе стадирования Binet. Для этого параметра сформировано if...then-правило, которое даёт возможность прогнозировать выживаемость пациента. При значении СКФ на момент постановки диагноза ХЛЛ более 76 мл/мин/1,73м² можно говорить о том, что пациент преодолит расчётные данные медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента ХЛЛ будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet. *Заключение.* Анализ проведённого исследования позволяет сделать вывод о целесообразности применения методов интеллектуального анализа данных в прогнозировании общей выживаемости пациентов с ХЛЛ. Приведённые в статье клинические примеры показывают их эффективность. По результатам проведённого исследования оформлена заявка на изобретение № 2022104419.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; общая выживаемость; интеллектуальный анализ данных

Для цитирования:

Марковцева М. В., Згуральская Е. Н. Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3):31–34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-31-34>

Поступила: 12 июля 2022 г. **Принята:** 17 июля 2022 г. **Опубликована:** 24 сентября 2022 г.

Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods

Markovtseva MV¹, Zguralskaya EN²

¹ — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

² — Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Abstract. *Relevance.* Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common lymphoproliferative diseases of the European population with an increase in the elderly and senile age frequency. In this category of patients standard approaches to predicting overall survival do not take into account the presence of comorbid pathology and have low accuracy. In view of this, the search for parameters that affect the overall survival rate of patients with CLL is of particular relevance. The aim of the study is to identify factors affecting the CLL patients overall survival at the stage of CLL diagnosis. *Materials and methods.* The data of 132 CLL patients with stage A-C according to Binet with known overall survival were retrospectively analyzed. The problem was solved by data mining methods, namely using logical classification algorithms. *Results.* The glomerular filtration rate is defined as a parameter that objectively justifies the real terms deviation of the patients overall survival from the calculated ones according to the standard Binet staging system. For this parameter, an if...then rule is formed, which makes it possible to predict the patient's survival. If the GFR value at the time of diagnosis of CLL is more than 76 ml/min /1.73 m², we can say that the patient will overcome the calculated median survival data for the corresponding stage of CLL according to Binet. Otherwise, the overall survival of the CLL patient will be less than the estimated median survival according to Binet. *Conclusion.* The analysis of the study allows us to conclude that it is advisable to use data mining methods in predicting the patients overall survival with CLL. The clinical examples given in the article show their effectiveness. According to the study results, an application for invention No. 2022104419 was issued.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; survival prediction; data mining

For citations:

Markovtseva MV, Zguralskaya EN. Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3): 31–34. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-31-34>

Received: July 12, 2022. **Accepted:** July 17, 2022. **Published:** September 24, 2022

Введение / Introduction

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространённых лимфопролиферативных заболеваний европейской популяции с дебютом в среднем возрасте (44–60 лет) и увеличением частоты встречаемости в пожилом (60–75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте [1]. В настоящее время общепризнанными являются системы стадирования ХЛЛ *Rai KR* и *соавт.* (1975 г.) [2], *Binet JL* и *соавт.* (1981 г.) [3], которые позволяют рассчитать медиану выживаемости пациента в зависимости от величины опухолевой массы. Однако предлагаемые системы не берут во внимание коморбидную патологию, которая, как правило, наблюдается у пациентов пожилого возраста, в котором и диагностируется ХЛЛ. В результате в реальной клинической практике параметр общей выживаемости (ОВ) пациента может значимо отличаться от расчётной медианы выживаемости. По этой причине достоверность результатов прогнозирования ОВ по объёму опухолевой массы остаётся недостаточно высокой.

В последние годы разработаны современные способы прогнозирования ХЛЛ, однако они связаны с необходимостью проведения сложных исследований, которые не являются рутинными: мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV), хромосомные aberrации, мутация TP53 и др. [4–9]. До последнего времени приходится констатировать факт высокой стоимости, трудоёмкости и недоступности этих методик для большинства пациентов в реальной клинической практике. Таким образом, достоверное прогнозирование ХЛЛ доступными способами сохраняет свою актуальность.

Цель исследования: на этапе постановки диагноза ХЛЛ выделить факторы, влияющие на ОВ пациентов.

Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективно исследованы данные 132 пациентов (60 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 45 до 80 лет

с ХЛЛ А-С по Binet и известной ОВ, наблюдавшихся в гематологическом отделении ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» в период с 01.2010 по 02.2020 года. Из исследования исключались пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулёзом и иными паранеопластическими процессами. На момент постановки диагноза ХЛЛ учитывался возраст пациента, а также измерялись стандартные биохимические показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, непрямой билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Дополнительно рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) пациента по формуле СКД-EPI [10].

Обработку полученных данных проводили с использованием методов интеллектуального анализа данных (ИАД), способных не только эффективно выявлять то или иное состояние, но и прогнозировать исследуемые эффекты [11]. Одним из пяти типов закономерностей, которые позволяют выявлять методы ИАД, является классификация. В основе логических алгоритмов классификации лежит принцип индуктивного вывода логических закономерностей или индукции правил. Создание и использование логических алгоритмов классификации основывается на выявлении в исходных данных закономерностей, из набора которых формируется решающая функция [12].

Объекты выборки были разделены на два непересекающихся класса: K_1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой ОВ — 6 пациентов) и K_2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой ОВ — 46 пациентов). Поиск логических закономерностей осуществлялся с использованием интервальных методов.

Упорядоченная последовательность по 132 значениям по каждому количественному признаку разбивалась на два непересекающихся интервала $[c_1; c_2]$, $(c_2; c_3]$, по значению критерия [13–15]

$$\left(\frac{\sum_{d=li=1}^2 \sum_{i=1}^2 u_i^d - (1)u_i^d}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (|K_i| - 1)} \right) \left(\frac{\sum_{d=li=1}^2 \sum_{i=1}^2 u_i^d \left(m - |K_i| - \sum_{j=1}^2 u_j^d + u_i^d \right)}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (m - |K_i|)} \right) \rightarrow \max_{c_1 < c_2 < c_3} \quad (1),$$

где $u_1^1, u_1^2 (u_2^1, u_2^2)$ — количество значений признака объектов из класса K_i , $i=1,2$ соответственно в интервалах $[c_1; c_2]$ и $(c_2; c_3]$. Выражение в левых скобках (1) представляет внутрикласовое сходство, в правых — межклассовое различие. Множество допустимых значений критерия $(0; 1]$. Если в каждом интервале содержатся все значения признака объектов одного класса, то критерий равен 1.

Результаты / Results

Значения критерия (1) и границы интервалов признаков представлены в табл. 1.

Таблица 1

Границы интервалов признаков при максимальном значении критерия 1

Table 1

The feature intervals boundaries at the maximum criterion 1 value

Название признака/ The parameter	Границы интервалов/ The intervals boundaries [c1; c2], (c2; c3]	Значение критерия (1)/ Criterion (1) value
Возраст	[45..54] (54..80]	0,3282
СКФ СКD-EPI	[42..74] (74..96]	0,8298
АЛТ	[2.6..21] (21..135.3]	0,2676
АСТ	[3.8..18] (18..217.9]	0,4393
Билирубин общий	[6..10] (10..45.3]	0,3537
Билирубин непрямой	[2.2..7.9] (7.9..75.1]	0,3389
Креатинин	[65..81] (81..114]	0,3718
Мочевина	[2.5..5.8] (5.8..11.3]	0,3550
Глюкоза	[4..4.69] (4.69..8.7]	0,3775

Наиболее значимая разделимость между классами была получена по показателю СКФ СКD-EPI при значении критерия (1), равном 0,8298. В качестве границы (порога) между классами использовалось значение $G=(c_2+b)/2$, где $b(b < c_2)$ — ближайшее к c_2 значение признака из $(c_2; c_3]$.

Для обоснования выбора порога между классами вычислялась устойчивость разбиения признака на непересекающиеся интервалы. При вычислении использовались значения функции принадлежности к интервалу $t(t=1,2)$ по классу $K_i, i=1,2$, определяемые как

$$f_i(t) = \frac{\eta_{it}}{\eta_{1t} + \eta_{2t}} \quad (2),$$

где $\eta_{it} = \frac{g_{it}}{g_{1t} + g_{2t}}$, g_{it} — число представителей класса K_i в t -м интервале.

С учётом того, что $f_i(t) = 1 - f_{3-i}(t), i=1,2$, устойчивость признака по множеству интервалов разбиения вычисляется как

$$U = \frac{1}{|K_1| + |K_2|} \sum_{t=1}^2 \left\{ \begin{array}{l} f_i(t)(v-u+1), f_i(t) > 0.5, \\ (1-f_i(t))(v-u+1), f_i(t) < 0.5 \end{array} \right. \quad (3).$$

Множество допустимых значений устойчивости (3) принадлежат $[0,5; 1]$. Значения функции принадлежности (3) к интервалам по СКФ СКD-EPI приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Значения функции принадлежности (2) по признаку СКФ СКD-EPI

Table 2

Values of the membership function (2) based on the GFR СКD-EPI

Интервал/ Interval	Класс/Class	
	K_1	K_2
[42,0; 74,0]	0,8888	0,1112
[78,0; 96,0]	0,0000	1,0000

Устойчивость разбиения по (3) для СКФ СКD-EPI составляла 0,911667.

Обсуждение / Discussion. Полученные результаты показывают, что при значении СКФ СКD-EPI на момент постановки диагноза более 76 мл/мин/1,73м² можно говорить о том, что пациент преодолеет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet.

Для иллюстрации приводим клинические примеры.

Клинический пример 1. Больной З., 69 лет. Установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. Расчётная медиана выживаемости составляет 60 месяцев. При постановке диагноза определена СКФ по формуле СКD-EPI, которая составила 77 мл/мин/1,73м². Общая выживаемость пациента составила 71 месяц, что превышает расчётную.

Клинический пример 2. Больной Т., 55 лет. При текущем медицинском осмотре был поставлен диагноз хронического лимфолейкоза, стадия А по Binet. Расчётная медиана выживаемости составляет 120 месяцев. При постановке диагноза определена СКФ по формуле СКD-EPI, которая составила 94 мл/мин/1,73м². Пациент остаётся под наблюдением, в течение уже 227 месяцев, т.е. расчётная медиана выживаемости преодолена.

Клинический пример 3. Больной Н., 80 лет. Установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С по Binet. Расчётная выживаемость составляет 24 месяца. При постановке диагноза СКФ по формуле СКD-EPI определена на уровне 47 мл/мин/1,73м². Общая выживаемость пациента составила 11 месяцев, что менее расчётной.

Основные выводы / Conclusion. Таким образом, значение параметра СКФ СКD-EPI на момент постановки диагноза ХЛЛ отражает сокращение либо увеличение срока ОВ пациента относительно расчётного показателя медианы выживаемости по системе стадирования Binet. Приведённые клинические примеры показывают эффективность анализа полученных результатов с использованием ИАД в прогнозировании общей выживаемости пациентов с ХЛЛ на практике. По результатам проведённого исследования оформлена заявка на изобретение № 2022104419.

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.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Марковцева Мария Владимировна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: mmark7@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>

SPIN-код: 3940-1833

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Згуральская Екатерина Николаевна

e-mail: iatu@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>

к. т. н., доцент кафедры информационных технологий и общенаучных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет», Ульяновск, Россия

Участие авторов. Марковцева М. В. — концепция исследования, литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи, финальное утверждение рукописи; Згуральская Е. Н. — математическое моделирование, анализ результатов, написание текста.

Participation of authors. Markovtseva MV — research concept, literary search, collection and analysis of material, writing the article, final approval of a manuscript; Zguralskaya EN — mathematical modeling, analysis the results, writing the text.

Markovtseva Maria V.
Corresponding author

e-mail: mmark7@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>

SPIN code: 3940-1833

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Zguralskaya Ekaterina N.

e-mail: iatu@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>

PhD, Cand. Sci. Tech., Associate Professor of the Department of Information Technology and General Scientific, Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Список литературы / References

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. В 2 т. Т. 2. — М.: Практика, 2018. — 1264 с. [Algorithmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi / Ed. by VG Savchenko. In two volumes. Volume 2. Moscow: Practice, 2018. (In Russ).].
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–34.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1>198::aid-cnrc2820480131<3.0.co;2-v
4. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–6. doi: 10.1056/nejm200012283432602
5. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(2):742–51. doi: 10.1182/blood-2005-05-2093
6. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: A study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgVH status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007;21(12):2442–51. doi: 10.1038/sj.leu.2404935
7. Никитин Е. А., Луговская С. А., Варламова Е. Ю., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Капланская И. Б., Бидерман Б. В., Наумова Е. В., Сидорова Ю. В., Почтарь М. Е., Ксиличина Д. Г., Домрачева Е. В., Иванова В. Л., Ковалёва Л. Г., Птушкин В. В. Факторы, предсказывающие полную ремиссию и рефрактерность к терапии у первичных больных ХЛЛ, получающих режим FCR. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(3):16. Конгресс гематологов России. Москва, 2–4 июля 2012 года. [Nikitin EA, Lugovskaya SA, Varlamova EY, Obukhova TN, Sudarikov AB, Kaplanskaya IB, Biderman BV, Naumova EV, Sidorova YV, Pochtarm ME, Xilichina DG, Domracheva EV, Ivanova VL, Kovaleva LG, Ptushkin VV. Faktory, predskazyvayushchie polnuyu remissiyu i refrakternost' k terapii u pervichnyh bol'nyh HLL, poluchayushchih rezhim FCR. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012;57(3):16. Kongress gematologov Rossii. Moskva, 2–4 iyulya 2012 goda. (In Russ).].
8. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group. 2016;17(6):779–90. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30029-8
9. Обухова Т. Н., Кислова М. И., Никитин Е. А., Кислицына М. А., Бидерман Б. В., Тагирова М. К., Судариков А. Б., Птушкин В. В., Савченко В. Г. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1):75–89. [Obukhova TN, Kislova MI, Nikitin EA, Kislitsyna MA, Biderman BV, Tagirova MK, Sudarikov AB, Ptushkin VV, Savchenko VG. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2022;67(1):75–89. (In Russ).]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89
10. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10–82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10–82. (In Russ).].
11. Michie D, Spiegelhalter DJ, Taylor CC. Machine learning, Neural and Statistical Classification. 1994;13.
12. Антамошкин А. Н., Масич И. С. Обнаружение закономерностей в данных для распознавания объектов как задача условной псевдоболевой оптимизации. *Вестник СибГАУ*. 2015;16(1):16–21. [Antamoshkin AN, Masich IS. Detection of patterns in data for recognition of objects as a conditional pseudo-boolean optimization problem. *Vestnik SibGAU*. 2015;16(1):16–21. (In Russ).].
13. Згуральская Е. Н. Устойчивость разбиения данных на интервалы в задачах распознавания и поиск скрытых закономерностей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2018;204(3):451–5. [Zguralskaya EN. Sustainability of dividing data in intervals in the problems of recognition and searching for hidden laws. *SamSC RAS*. 2018;204(3):451–5. (In Russ).].
14. Игнатев Н. А. Вычисление обобщенных показателей и интеллектуальный анализ данных. *Автоматика и телемеханика*. 2011;5:183–90. [Ignat'ev NA. Computing generalized parameters and data mining. *Autom. Remote Control*. 2011;72.5:1068–74. (In Russ).]. doi: 10.1134/S0005117911050146
15. Ignat'ev NA, Zguralskaya EN, Markovtseva MV. Searching for Hidden Patterns That Affect the Overall Patient Survival with Data Mining. *Scientific and Technical Information Processing*. 2021;48(6):461–6. doi: 10.3103/S014768822106006X

Применение нового перорального противовирусного препарата молнупиравира в лечении COVID-19 с позиции безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия

Аннотация. Молнупиравир является противовирусным препаратом с широким спектром активности в отношении РНК-вирусов. Проведён анализ безопасности молнупиравира в клинических исследованиях при COVID-19. Согласно результатам исследования фазы I (NCT04392219) молнупиравир хорошо переносился в дозах от 50 до 800 мг дважды в день в течение 5,5 дня и в разовых дозах до 1600 мг. Частыми неблагоприятными событиями были головная боль (18,8 % плацебо против 12,5 % молнупиравира) при однократной дозе и диарея (7,1 % в обеих группах) при многократном применении. В исследовании фазы II в группе молнупиравира 800 мг отмечались нежелательные явления в виде головной боли, бессонницы и повышения уровня аланинаминотрансферазы. Серьёзные нежелательные явления, приведшие к госпитализации, наблюдались в группе плацебо (1,6 %) по причине гипоксии, в группе молнупиравира в дозе 400 мг у двух (3,2 %) участников по причине нарушения мозгового кровообращения и у одного (1,8 %) участника в дозе 800 мг в связи с острой дыхательной недостаточностью. В исследовании MOVE-OUT (NCT04575597) фазы III нежелательные явления отмечались в 30,4 % в группе молнупиравира и 33,0 % в группе плацебо. В исследовании фазы III CTRI/2021/06/033992 нежелательные явления встречались у 6,5 % в группе молнупиравира против 8,9 % при плацебо. Результаты проведённых исследований демонстрируют безопасность, хорошую переносимость молнупиравира в клинических испытаниях фаз I, II и III и противовирусную эффективность препарата в отношении COVID-19. Применение молнупиравира при COVID-19 лёгкой или умеренной ($SpO_2 > 93\%$) степени тяжести в течение 5 дней после появления симптомов значительно снижает прогрессирование заболевания за счёт сокращения госпитализаций и/или частоты летальных исходов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; противовирусные препараты; молнупиравир; безопасность; нежелательные реакции; клинические исследования

Для цитирования:

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Применение нового перорального противовирусного препарата молнупиравира в лечении COVID-19 с позиции безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):35–51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-35-51>

Поступила: 22 августа 2022 г. **Принята:** 10 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

The use of a new oral antiviral drug molnupiravir in the treatment of COVID-19 from a safety perspective

Khokhlov AL, Rybachkova JV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Abstract. Molnupiravir is an antiviral drug with a broad spectrum of activity against RNA viruses. The safety of molnupiravir in clinical trials with COVID-19 was analyzed. In a Phase I study (NCT04392219), molnupiravir was well tolerated at doses of 50 to 800 mg twice daily for 5.5 days and at single doses up to 1600 mg. Common adverse events were headache (18.8 % placebo versus 12.5 % molnupiravir) with a single dose and diarrhea (7.1 % in both groups) with multiple doses. In a phase II study in the molnupiravir 800 mg group, adverse events were noted in the form of headache, insomnia, and an increase in the level of alanine aminotransferase. Serious adverse events leading to hospitalization occurred in the placebo group (1.6 %) due to hypoxia, in the molnupiravir 400 mg group in two (3.2 %) participants due to cerebrovascular accident and in one (1.8 %) of a participant at a dose of 800 mg due to acute respiratory failure. In the phase III MOVE-OUT study (NCT04575597), adverse events were reported in 30.4 % in the molnupiravir group and 33.0 % in the placebo group. In the phase III study CTRI/2021/06/033992, adverse events occurred in 6.5 % in the molnupiravir group versus 8.9 % in the placebo group. The results of the conducted studies demonstrate the safety, tolerability of molnupiravir in phase I, II and III clinical trials and the antiviral efficacy of the drug against COVID-19. Use of molnupiravir for mild to moderate ($SpO_2 > 93\%$) COVID-19 within 5 days of symptom onset significantly reduces disease progression by reducing hospitalizations and/or deaths.

Keywords: new coronavirus infection; COVID-19; antiviral drugs; molnupiravir; safety; adverse drug reaction; clinical researches

For citations:

Khokhlov AL, Rybachkova JV. The use of a new oral antiviral drug molnupiravir in the treatment of COVID-19 from a safety perspective. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):35–51. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-35-51>

Received: August 22, 2022. **Accepted:** September 10, 2022. **Published:** October 24, 2022

Введение / Introduction

Коронавирус-2 тяжёлого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) — вирус, ответственный за коронавирусное заболевание — 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), — вызвал более 166 000 000 случаев подтверждённых инфекций и 3 400 000 смертей во всём мире по состоянию на 23.05.2021¹, а по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 25.02.2022 имелись сведения уже о 430 257 564 подтверждённых случаях COVID-19, из которых 5 922 049 привели к летальному исходу. По состоянию на 20.02.2022 введено в общей сложности 10 407 359 583 доз вакцин против SARS-CoV-2². Однако применение вакцин ассоциировано с возникновением побочных эффектов от лёгкой до средней степени тяжести, а также ограничением применения в связи с определёнными противопоказаниями.

Пандемия COVID-19 привела к острой необходимости разработки новых лекарственных препаратов, способных нивелировать синдромные нарушения витальных функций, приводящие к тяжёлому течению заболевания и возможному летальному исходу. В связи с этим определённую клиническую значимость приобретает применение молнупиравира — препарата с широким спектром активности в отношении РНК-вирусов (в том числе SARS-CoV-2, других коронавирусов, вируса гриппа, вируса гепатита С и др.). Препарат был разработан учёными из Университета разработки лекарств Эмори (Emory Institute for Drug Development, EIDD), США, при финансовой поддержке правительства США [1]. Изначально молнупиравир предназначался для лечения гриппа. На момент начала пандемии COVID-19 проводились доклинические исследования противовирусного действия препарата при сезонном гриппе. После распространения COVID-19 в программы доклинических и клинических исследований разработки молнупиравира было включено изучение его активности против возбудителя COVID-19 [1].

Цель / Goal

Цель работы — анализ информации о безопасности применения молнупиравира при COVID-19 в клинических исследованиях.

Молнупиравир представляет собой пролекарство, метаболизирующееся до аналога рибонуклеозида β-D-N4-гидроксицитидина (ННС), действует путём ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp, РНК-репликазы), что вызывает мутагенез РНК вируса [2, 3]. Результаты проведённых исследований подтвердили, что молнупиравир обладает противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа, птичьего гриппа, SARS, ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV), а также SARS-CoV-2 (в основном проводились доклинические исследования на моделях *in vivo* и *in vitro*). Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проходит через гематоэнцефалический барьер, хорошо распределяется в дыхательных путях (включая лёгкие), что потенциально важно для лечения респираторных инфекций.

По состоянию на 28.01.2022 компания Merck объявила об активности молнупиравира против штамма SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529) *in vitro* согласно данным 6 доклинических исследований препарата. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований для подтверждения эффективности молнупиравира в отношении нового штамма Омикрон³ и его безопасности.

С этой целью проведено рандомизированное контролируемое исследование (ChiCTR2200056817) с участием пациентов лёгкой или средней степени тяжести COVID-19. Оценивалась противовирусная эффективность и безопасность молнупиравира у пациентов, инфицированных штаммом SARS-CoV-2 Омикрон, с продолжительностью симптомов в течение 5 дней [29].

Первичной конечной точкой было время клиренса вирусной РНК на 5, 7 и 10-й дни исследования. Пациенты были рандомизированы для перорального приёма молнупиравира (800 мг) в комбинации с базовой терапией ($n=77$) или только базовое лечение ($n=31$) в течение 5 дней (2 раза в день).

¹ Weekly epidemiological update on COVID-19 — 25 May 2021. WHO; 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2021>.

² World Health Organisation [accessed on 25 February 2022]. Available online: <https://covid19.who.int>.

³ Staff. Molnupiravir COVID-19 Oral Antiviral. www.precisionvaccinations.com. February 25, 2022. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/molnupiravir-antiviral>.

Результаты исследования показали, что время клиренса вирусной РНК (первичная конечная точка) значительно снизилось в группе молнупиравира (медиана 9 дней) по сравнению с контрольной группой (медиана 10 дней) ($p=0,0092$). Это свидетельствует об эффективном влиянии молнупиравира на клиренс вирусной РНК у пациентов, инфицированных штаммом Омикрон, что согласуется с противовирусной эффективностью молнупиравира при лечении COVID-19.

Ключевой вторичной вирусологической конечной точкой этого исследования был процент пациентов с отрицательным результатом на вирусную РНК на 5, 7 и 10-й дни.

18,42 % пациентов достигли элиминации вирусной РНК на 5-й день лечения молнупиравиром по сравнению с группой контроля (0 %) ($p=0,0092$). На 7-й день у 40,79 % и 6,45 % пациентов в группе молнупиравира и контрольной группе соответственно был достигнут клиренс вирусной РНК ($p=0,0004$). На 10-й день исследования соответственно 76,32 % в группе молнупиравира против 51,6 % в группе контроля ($p=0,02$).

Кроме того, молнупиравир продемонстрировал хороший профиль безопасности, серьезных нежелательных явлений в этом исследовании не наблюдалось. В группе молнупиравира выявлены 3 нежелательных явления (НЯ): сыпь у 1 пациента (1,3 %) и повышенный уровень АЛТ в 2,6 % случаев [29].

Согласно результатам исследования I фазы, у здоровых добровольцев подтвержден профиль безопасности молнупиравира. Среди участников в группе молнупиравира серьезных нежелательных явлений

(СНЯ) не было. Кроме того, менее половины пациентов, получающих препарат, сообщили о побочных эффектах. В 93,3 % случаев отмечалось легкое течение заболевания.

В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы I применения молнупиравира на здоровых добровольцах по определению безопасности и фармакокинетики молнупиравира оценивались однократные и многократные дозы препарата. Кроме того, в данном исследовании изучалась фармакокинетика молнупиравира при применении разовых доз как после приема пищи с высоким содержанием жира, так и в состоянии натощак с 14-дневным периодом отмытки (NCT04392219) [2].

Применение однократных доз молнупиравира 50–1600 мг и плацебо проведено на 64 субъектах. Исследование многократных доз молнупиравира 50–800 мг два раза в сутки или плацебо оценивалось у 56 добровольцев в течение 5,5 дня. Каждая группа повышения дозы включала 8 субъектов, из которых 6 получали молнупиравир, а 2 — плацебо. Влияние пищи на фармакокинетические параметры оценивалось у 10 добровольцев при применении молнупиравира в дозе 200 мг. За субъектами наблюдали в течение 14 дней после завершения приема препарата для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики. Возраст испытуемых составлял от 19 до 60 лет, средний индекс массы тела был от 24,4 до 25,4 кг/м². В табл. 1 представлены демографические данные субъектов исследования фазы I применения молнупиравира (NCT04392219).

Таблица 1

Демографические данные субъектов исследования фазы I молнупиравира (NCT04392219) [2]

Table 1

Demographics of subjects in the phase I molnupiravir study (NCT04392219) [2]

Демографические показатели	Однократная доза (50–1600 мг молнупиравира или плацебо) (N=64)	Многократная доза (50–800 мг два раза в сутки молнупиравира или плацебо) (N=56)	Влияние пищи (200 мг молнупиравира) (N=10)
Возраст			
Средний возраст (лет)	39,6	36,5	45,3
Диапазон	21–60	19–60	30–60
Пол			
Мужской	53	49	7
Женский	11	7	3
Раса (%)			
Европеоидная	95,3	92,9	90,0
Афроамериканцы	4,7	1,8	-
Другое	-	5,4	10,0
Индекс массы тела (кг/м²)			
Среднее значение + стандартное отклонение	25,05+2,535	24,44+2,962	25,38+2,185

В когорте применения разовых возрастающих доз 37,5 % субъектов сообщили о нежелательных явлениях (НЯ). Не наблюдалось явных дозозависимых тенденций, при этом большая часть субъектов сообщили о НЯ после введения плацебо (43,8 %), чем при применении молнупиравира (35,4 %). В исследовании сообщалось только об одном НЯ средней степени тяжести (головная боль) в группе молнупиравира при дозе 400 мг и одном НЯ средней степени тяжести (тошнота и головная боль) после приёма плацебо. СНЯ в исследовании не отмечалось. В данном исследовании при применении однократных доз молнупиравира в сравнении с плацебо наиболее частым НЯ была головная боль, которая встречалась в 18,8 % случаев в группе плацебо и у 12,5 % пациентов в группе молнупиравира.

В когорте многократных возрастающих доз молнупиравира НЯ отмечались в 44,6 % случаев. Не наблюдалось явных дозозависимых тенденций, при этом большая часть субъектов сообщили о НЯ после введения плацебо (50,0 %), чем после применения молнупиравира (42,9 %). У одного пациента отмечалось НЯ средней степени выраженности — боли в ротоглотке, боли в конечностях и гриппоподобные проявления. Наиболее частым НЯ была диарея в 7,1 % случаев как при применении молнупиравира, так и в группе плацебо. Один доброволец прекратил приём исследуемого препарата на 4-й день из-за нежелательного явления в виде лёгкой, макулопапулёзной зудящей сыпи в когорте многократных доз после приёма 800 мг молнупиравира дважды в день, что, по мнению исследователей, связано с исследуемым препаратом. После прекращения лечения субъекту проведено лечение гормональными и антигистаминными препаратами, вследствие чего выявленные симптомы (зуд и сыпь) исчезли в течение 18 дней.

В исследовании оценки воздействия пищи каждый из трёх субъектов сообщил об одном НЯ, все из которых были лёгкой степени тяжести. При введении молнупиравира в сытом состоянии менее половины субъектов сообщили о нежелательных явлениях. Частота НЯ была выше после приёма плацебо, а 93,3 % нежелательных явлений были лёгкой степени тяжести [2].

В течение всего исследования не было зарегистрировано серьёзных нежелательных явлений, а также не было тенденций к увеличению частоты или тяжести нежелательных явлений при применении более высоких доз молнупиравира. Не наблюдалось клинически значимых изменений или дозозависимых тенденций в данных лабораторных показателей, показателях жизненно важных функций и данных электрокардиограммы.

Согласно результатам исследования фазы I, молнупиравир хорошо переносился в дозах от 50 до 800 мг два раза в день в течение 5,5 дня и в разовых дозах до 1600 мг. Наиболее часто наблюдаемыми неблагоприятными событиями были головная боль при

однократном возрастании дозы и диарея при многократном возрастании дозы. Больше количество добровольцев, получавших плацебо, сообщили о головных болях при однократном увеличении дозы (18,8 % плацебо против 12,5 % молнупиравира), и такое же количество субъектов, получавших плацебо, сообщило о диарее в группе многократного увеличения дозы (7,1 %), что и субъектов, которые принимали молнупиравир [2].

Представленные данные по безопасности молнупиравира в фазу I, безусловно, имеют высокую степень доказательности и должны непременно учитываться при проведении дальнейших исследований препарата.

Молнупиравир также продемонстрировал хорошую переносимость и дозозависимую фармакокинетику после введения здоровым добровольцам в клинически значимых дозах, что позволяет оценить клиническую эффективность и безопасность его применения в крупномасштабных исследованиях COVID-19 [4].

В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы IIa (NCT04405570) включено 202 человека. 62 пациента, получали плацебо, молнупиравир в дозе 200 мг получали 23 пациента, 400 мг молнупиравира получали 62 пациента и 55 человек принимали 800 мг препарата. Основной конечной точкой этого исследования было время до клиренса вирусной РНК в мазках из носоглотки (<1018 копий/мл). В группе молнупиравира, принимавшей 800 мг, данный показатель был значительно меньше (медиана 14 дней), по сравнению с группой плацебо (медиана 15 дней, $p=0,013$). Время до клиренса вирусной РНК в группах молнупиравира 200 или 400 мг существенно не отличалось от участников, получавших плацебо.

Процент участников, у которых был достигнут клиренс РНК SARS-CoV-2 к 28-му дню исследования, также был выше в группе пациентов, принимающих 800 мг молнупиравира (92,5 %), по сравнению с теми, кто принимал 200 мг молнупиравира (91,3 %), 400 мг молнупиравира (78,7 %) или плацебо (80,3 %).

Что касается безопасности, то молнупиравир и плацебо были связаны с небольшим количеством нежелательных явлений, в основном незначительной степени тяжести [5]. При применении молнупиравира в дозе 800 мг отмечалась самая низкая частота НЯ. Единственными нежелательными явлениями, о которых сообщили более 4 участников, были головная боль, бессонница и повышение уровня аланинаминотрансферазы. Два (1,4 %) НЯ привели к отмене молнупиравира по сравнению с 1 (1,6 %) для плацебо. Нежелательные явления 3-й степени и выше имели место у 5,0 % и 8,1 % в группах молнупиравира и плацебо соответственно. Частота встречаемости НЯ в зависимости от применяемых доз молнупиравира исследования NCT04405570 представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости нежелательных явлений в исследовании фазы IIa (NCT04405570)

Table 2

Frequency of Adverse Events in the Phase IIa Study (NCT04405570)

Количество (%) участников с НЯ	Молнупиравир 200 мг (n=23)	Молнупиравир 400 мг (n=62)	Молнупиравир 800 мг (n=55)	Плацебо (n=62)
Любое НЯ	11 (47,8 %)	20 (32,3 %)	11 (20,0 %)	18 (29,0 %)
НЯ, встречающиеся у более 5 % субъектов в любой группе: - головокружение, - бессонница	2 (8,7 %) 2 (8,7 %)	1 (1,6 %) 1 (1,6 %)	0 1 (1,8 %)	0 4 (6,5 %)
Любое НЯ 3-й степени или выше	1 (4,3 %)	2 (3,2 %)	4 (7,3 %)	5 (8,1 %)
НЯ, приводящее к прекращению приёма препарата	0	1 (1,6 %)	1 (1,8 %)	1 (1,6 %)
Любое НЯ, связанное с исследуемым препаратом	4 (17,4 %)	13 (21,0 %)	1 (1,8 %)	8 (12,9 %)
Любое СНЯ	0	2 (3,2 %)	1 (1,8 %)	1 (1,6 %)
Любое НЯ, приведшее к смерти	0	0	0	1 (1,6 %) *

Примечание: * У субъекта было НЯ в виде гипоксии, которое привело к смерти. Данное СНЯ возникло через 31 день после завершения исследования и не было зарегистрировано в базе данных исследования, но было зарегистрировано в базе данных безопасности.

Note: * The subject had NYA in the form of hypoxia, which led to death. This SNA occurred 31 days after the completion of the study and was not registered in the study database, but was registered in the security database.

Частота встречаемости нежелательных явлений в исследовании фазы IIa

Во время исследования не отмечалось изменений в лабораторных параметрах, связанных с проводимым лечением в соответствующей дозе.

Выявлены 4 СНЯ, которые привели к госпитализации субъектов исследования. Это гипоксия при применении плацебо (1,6 %), в 3,2 % случаев выявлено нарушение мозгового кровообращения при приёме молнупиравира в дозе 400 мг, и у 1 добровольца (1,8 %) отмечались признаки острой дыхательной недостаточности при применении 800 мг молнупиравира. После завершения исследования у участника, получавшего плацебо, произошла смерть от COVID-19 за пределами 28-дневного временного интервала исследования [5].

Представленное исследование демонстрирует убедительные доказательства, подтверждающие эффективность применения молнупиравира в качестве перорального средства для снижения репликации инфекционного вируса и прерывания прогрессирования COVID-19 на ранних стадиях заболевания. Безопасность молнупиравира в данном исследовании согласуется с результатами исследования фазы I, а также прослеживается в текущих клинических исследованиях [2]. В целом молнупиравир хорошо переносился без повышения частоты нежелательных явлений, связанных с лечением, или серьёзных побочных эффектов по сравнению с участниками, получавшими плацебо. Не отмечалось никаких изменений в гематологических показателях, а также признаков почечной или печёночной недостаточности при любой дозе препарата.

Профиль безопасности молнупиравира был продемонстрирован на основании данных промежуточного

и окончательного анализа результатов двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования MOVE-OUT (NCT04575597) фазы III [6].

Исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности лечения молнупиравиром в течение 5 дней после появления признаков или симптомов у амбулаторных непривитых взрослых с диагнозом COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, лабораторно подтверждённым и, по крайней мере, имеющим один фактор риска для возникновения тяжёлого течения COVID-19 [6].

Участники исследования были случайным образом распределены для получения 800 мг молнупиравира или плацебо два раза в день в течение 5 дней. Основная конечная точка исследования — оценка частоты госпитализации или смерти на 29-е сутки. Частота встречаемости НЯ была основной конечной точкой безопасности.

Промежуточный анализ данного исследования был проведён на 775 пациентах, из них 387 человек получали молнупиравир и 388 — плацебо.

Промежуточный анализ показал, что 7,3 % пациентов (28/387), принимавших молнупиравир, по сравнению с 14,1 % пациентов, принимавших плацебо (53/377), были госпитализированы или умерли, что свидетельствует о значительном снижении риска госпитализации или смерти, на 50 % ($p=0,0012$) на 29-й день. В группе молнупиравира не было зарегистрировано летальных исходов по сравнению с 8 смертельными исходами в группе плацебо на 29-й день исследования.

Частота возникновения любых НЯ (35 % в группе молнупиравира, 40 % — плацебо) и НЯ, связанных с приёмом препарата (12 % против 11 % при применении молнупи-

равира по сравнению с группой плацебо соответственно), оказалась одинаковой в группах молнупиравира и плацебо. Однако меньше пациентов в группе молнупиравира прекратили лечение по сравнению с контрольной группой (1,3 % против 3,4 % соответственно) [7–9].

В окончательный анализ исследования MOVE-OUT было включено 1433 пациента (716 в группе молнупиравира и 717 — плацебо).

Согласно результатам окончательного анализа исследования, частота госпитализаций или смертей в течение 29-го дня составила 30 % по сравнению с результатами промежуточного анализа (50 %). Несмотря на выявленную разницу по первичной конечной точке исследования, молнупиравир продемонстрировал значительное снижение смертности. Риск смерти был ниже на 89 % (95 % ДИ, 14–99 %) при приёме молнупиравира, чем при приёме плацебо. Кроме того, исследование MOVE-OUT показало преимущества молнупиравира по шкале клинического прогрессирования ВОЗ по сравнению с плацебо. Разница между результатами промежуточного и окончательного анализов исследо-

вания MOVE-OUT представлена в табл. 3. Вероятно, что многие факторы коррелируют с этой разницей. Следует отметить, что большее количество участников на этапе включения имели низкую вирусную нагрузку (меньший вирусологический эффект) в группе окончательного анализа, чем во время промежуточного анализа. Кроме того, в окончательный анализ исследования в группу плацебо было включено несколько больше пациентов женского пола (ниже риск тяжёлого течения COVID-19, чем у пациентов мужского пола), а также большее количество участников с антителами к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, что также предполагает более низкий риск.

Все эти факторы могли способствовать более низкой общей частоте событий в группе плацебо в полностью рандомизированной выборке, чем в промежуточном анализе. Кроме того, в окончательный анализ исследования вошли новые страны с различной практикой госпитализации пациентов, что также могло повлиять на показатели госпитализации как часть первичной точки исследования.

Таблица 3

Сравнительный анализ данных между промежуточным и окончательным анализами исследования MOVE-OUT

Table 3

Comparison of data between interim and final analyzes of the MOVE-OUT study

Параметры	Промежуточный анализ (n=775)		Окончательный анализ (n=1433)	
	Молнупиравир (n=387)	Плацебо (n=388)	Молнупиравир (n=716)	Плацебо (n=717)
Пол				
Женщины (%)	200 (51,7 %)	171 (44,1 %)	384 (53,6 %)	351 (49,0 %)
Мужчины (%)	187 (48,3 %)	217 (55,9 %)	332 (46,4 %)	366 (51,0 %)
Риск госпитализации или смерти на 29-й день исследования (%)	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	48 (6,8 %)	68 (9,7 %)
Смерть	0 (0)	8 (2 %)	1 (0,1 %)	9 (1,3 %)
Частота любого НЯ (%)	35 %	40 %	30,4 %	33 %
Частота НЯ, связанных с приёмом лекарств (%)	12 %	11 %	8,0 %	8,4 %

Согласно результатам окончательного анализа, процент участников, у которых нежелательные явления были одинаковыми в обеих группах (30,4 % в группе молнупиравира и 33,0 % в группе плацебо), как и процент участников с неблагоприятными событиями, по мнению исследователей, был связан с режимом исследования (8,0 % против 8,4 %). Летальные исходы, вызванные неблагоприятными событиями, по мнению исследователей, не были связаны с режимом исследования, и реже отмечались в группе молнупиравира чем в группе плацебо.

После 29-го дня исследования, три НЯ в виде летальных исходов были зафиксированы в группе плацебо по сравнению с одной дополнительной смертью, зарегистрированной в группе молнупиравира.

Наиболее часто сообщаемые нежелательные явления (возникшие у ≥2 % участников в обеих группах) были пневмония, вызванная COVID-19 (у 6,3 % участников в группе молнупиравира по сравнению с 9,6 % в группе плацебо), диарея (2,3 % против 3,0 %) и бактериальная пневмония (2,0 % против 1,6 %); ухудшение течения COVID-19 фиксировалось как неблагоприятное событие в 7,9 % по сравнению с 9,8 %.

Часто сообщаемые нежелательные явления (происходящие у ≥1 % участников в любой группе) были оценены исследователями как связанные с режимом терапии — диарея (1,7 % против 2,1 %), тошнота (1,4 % против 0,7 %) и головокружение (1,0 % против 0,7 %). По одному участнику в группах молнупиравира и плацебо имели количество тромбоцитов ниже

50 000 на микролитр. Низкое количество тромбозов у пациента, получавшего молнупиравир, было

зарегистрировано на 12-й день и не было, по мнению исследователей, связано с лечением (табл. 4).

Частота нежелательных явлений в исследовании MOVE-OUT (NCT04575597) фазы III [6]

Таблица 4

Table 4

Adverse Event Rates in the Phase III MOVE-OUT Study (NCT04575597) [6]

НЯ	Молнупиравир (N=710)	Плацебо (N=701)	Разница (95 % ДИ)*
Участники с нежелательными явлениями			
≥1 НЯ	216 (30,4 %)	231 (33,0 %)	-2,5 (от -7,4 до 2,3)
≥1 НЯ, связанного с назначенным режимом лечения†	57 (8,0 %)	231 (33,0 %)	-2,5 (от -7,4 до 2,3)
≥1 СНЯ	49 (6,9 %)	67 (9,6 %)	-2,7 (от -5,6 до 0,2)
≥1 СНЯ, связанного с назначенным режимом лечения†	0	1 (0,1 %) 9 (1,3 %)	
Смертность	2 (0,3 %)	12 (1,7 %)	-1,4 (от -2,7 до -0,5)
Участники, прекратившие назначенный режим из-за нежелательного явления			
НЯ	10 (1,4 %)	20 (2,9 %)	-1,4 (от -3,1 до 0,1)
НЯ, связанные с назначенным режимом лечения†	4 (0,6 %)	3 (0,4 %)	0,1 (от -0,8 до 1,1)
СНЯ	5 (0,7 %)	13 (1,9 %)	-1,2 (от -2,5 до 0,0)
СНЯ, связанные с назначенным режимом лечения†	0	0	0,0 (от -0,5 до 0,5)

Примечания: ДИ — доверительный интервал; * Показанные различия относятся к молнупиравир по сравнению с плацебо. Оценки различий были основаны на методе Миеттинена и Нурминена; † Связанными событиями были события, которые, по мнению исследователей, были связаны с назначенным режимом терапии.

Notes: ДИ — CI — confidence interval; * The differences shown relate to molnupiravir compared to placebo. Estimates of differences were based on the Miettinen and Nurminen method; † Related events were events that, according to the researchers, were associated with the prescribed therapy regimen.

Таким образом, данные исследования фазы III MOVE-OUT у негоспитализированных взрослых пациентов из группы риска с COVID-19 указывают на безопасность молнупиравира и эффективность приёма препарата в течение 5 дней после появления симптомов, в виде снижения риска госпитализации по любой причине или смерти в течение первых 29 дней исследования. Исследуемая популяция была репрезентативной для пациентов в реальной клинической практике с одним или несколькими факторами риска тяжёлого течения COVID-19 [10–13].

Как и в предыдущих исследованиях [2, 5, 14–16], никаких проблем с безопасностью молнупиравира выявлено не было и не было выявлено доказательств клинически значимых отклонений в лабораторных показателях.

Согласно полученным результатам промежуточного анализа ($n=741$) клинического исследования CTRI/2021/07/034588 фазы III (рандомизированное, открытое, плацебо-контролируемое, многоцентровое), среди амбулаторных взрослых больных с COVID-19 лёгкой степени тяжести побочные реакции носили несерьёзный характер, манифестировали в лёгкой форме и не приводили к прекращению лечения молнупиравиром. Среди самых распространённых НЯ были тошнота, диарея и головная боль⁴.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании фазы III CTRI/2021/06/033992 оценивалась эффективность и безопасность добавления молнупиравира к стандартному лечению коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей в лёгкой форме⁵. Промежуточные данные этого исследования ($n=353$) были опубликованы 21 июля 2021 г.

⁴ Press_Release_Molnupiravir_Interim_Clinical_Results_Final_090721.pdf (heteroworld.com). (Last accessed on October 20, 2021.)

⁵ Optimus announces interim clinical results from phase III clinical trials of molnupiravir conducted in India. ThePrint. (Last accessed on October 20, 2021.)

В группе молнупиравира была 1 госпитализация по сравнению с 3 в группе плацебо, и 6,5 % пациентов в группе молнупиравира имели нежелательные явления по сравнению с 8,9 % в группе плацебо. Серьёзные неблагоприятные события были зарегистрированы у 1 субъекта в группе молнупиравира по сравнению с 3 в группе плацебо.

В табл. 5 представлены опубликованные, неопубликованные (промежуточные результаты), остановленные и продолжающиеся исследования применения молнупиравира при COVID-19 [17].

Таблица 5

Обзор опубликованных и неопубликованных (промежуточные результаты) (А), остановленных (В) и продолжающихся (С) исследований безопасности и эффективности молнупиравира при COVID-19 [17]

Table 5

Overview of published and unpublished (interim results) (A), stopped (B) and ongoing (C) trials on the safety and efficacy of molnupiravir in COVID-19 [17]

Характеристика исследования (источник информации, код, тип, тяжесть COVID-19, дополнительная информация)	Группы, дозы	Результаты	Нежелательные явления
А. Опубликованные и неопубликованные промежуточные результаты			
Исследования фазы I			
<p><i>Painter WP и соавт.</i> [2] NCT04392219</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (КИ).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — не применимо.</p> <p>Проведена экспертная оценка. Опубликовано</p>	<p>1) 50–1600 мг МОЛН или плацебо 1 раз/сутки ($n=64$);</p> <p>2) 50–800 мг МОЛН 2 раза/сутки или плацебо ($n=56$);</p> <p>3) 200 мг МОЛН, влияние пищи ($n=10$)</p>	<p>Доза 1600 мг была безопасной и хорошо переносимой</p>	<p>В группе плацебо отмечалась высокая частота НЯ по сравнению с молнупиравиром как при однократном (43,8 % против 35,4 % соответственно), так и при многократном возрастании доз (50,0 % против 42,9 % соответственно). В исследовании однократных возрастающих доз наиболее частое НЯ — головная боль (18,8 % — плацебо, 12,5 % — молнупиравир). В исследовании многократных возрастающих доз наиболее частое НЯ — диарея (7,1 % — плацебо, 7,1 % — молнупиравир)</p>
<p><i>Khoo SH et al.</i> [15] NCT04746183</p> <p>Рандомизированное открытое КИ.</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая или умеренная степень.</p> <p>Проведена экспертная оценка. Опубликовано</p>	<p>1) 300 мг МОЛН 2 раза/сутки ($n=4$);</p> <p>2) 600 мг МОЛН 2 раза/сутки ($n=4$);</p> <p>3) 800 мг МОЛН 2 раза/сутки ($n=4$);</p> <p>4) СТ ($n=6$)</p>	<p>Определение безопасности дозы</p>	<p>У всех (4/4, 100 %) пациентов, получавших 300 и 600 мг, у 1/4 (25 %) пациентов, получавших 800 мг молнупиравира, и у 5/6 пациентов (83 %), получавших стандартную терапию, были выявлены НЯ лёгкой степени тяжести. Это показывает, что самая высокая доза 800 мг два раза в день имела 0,9 % вероятности наличия 30 % избыточной токсичности по сравнению с контрольной группой. Молнупиравир был безопасным и хорошо переносимым при концентрации в плазме в пределах целевого диапазона</p>

Исследования фазы II			
<p><i>Fischer W et al.</i> [5] NCT04405570</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ (n=202).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая или умеренная степень.</p> <p>Проведена экспертная оценка. Опубликовано</p>	<p>1) 300 мг МОЛН 2 раза/сутки (n=23);</p> <p>2) 400 мг МОЛН 2 раза/сутки (n=62);</p> <p>3) 800 мг МОЛН 2 раза/сутки (n=55);</p> <p>4) плацебо (n=62)</p>	<p>РНК-негативность была значительно меньше в группе молнупиравира в дозе 800 мг два раза в день по сравнению с плацебо ($p=0,013$, медиана: 14 дней).</p> <p>Сокращение времени до клиренса вирусной РНК было выражено в группе молнупиравира по сравнению с плацебо (медиана: 14 дней против 27 дней, $p=0,01$)</p>	<p>В этом исследовании отмечена низкая частота НЯ, особенно в группе молнупиравира в дозе 800 мг два раза в день. Головная боль, бессонница и повышенный уровень АЛТ отмечены у более 4 участников исследования. НЯ 3-й степени выраженности встречались у 5 % в группе молнупиравира и 8,1 % плацебо. Прекращение приёма препарата отмечено у 2 участников (2/140, 1,4 %) в группе молнупиравира и 1 субъекта (1/62, 1,6 %) в группе плацебо</p>
Исследования фазы III			
<p>NCT04575597, MOVE-OUT [7–9]</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ.</p> <p>Тяжесть COVID-19 — от лёгкой до умеренной степени с 1 фактором риска.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Нерецензируемое и неопубликованное</p>	<p>1) МОЛН (n=385);</p> <p>2) плацебо (n=377)</p>	<p>Исследование показало, что 7,3 % пациентов (28/385), принимавших молнупиравир, по сравнению с 14,1 % пациентов, принимавших плацебо (53/377), были госпитализированы или умерли, что свидетельствует о значительном снижении риска госпитализации или смерти, на 50 % ($p=0,0012$) на 29-й день. В группе молнупиравира не было зарегистрировано летальных исходов по сравнению с 8 смертельными исходами в группе плацебо на 29-й день</p>	<p>Частота любых НЯ: 35 % в группе молнупиравира, 40 % — плацебо. НЯ, связанные с лекарственным препаратом (12 % против 11 % в группе молнупиравира по сравнению с плацебо), оказались сходными в обеих группах. Прекращение лечения отмечалось меньше в группе молнупиравира по сравнению с группой плацебо (1,3 % против 3,4 % соответственно)</p>
<p>CTRI/2021/05/033739⁴</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=741)</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Не рецензируемое и неопубликованное</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза в сутки + СТ (нет данных)</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>1) Более раннее клиническое улучшение (снижение на 2 балла по шкале клинического прогрессирования ВОЗ) при применении молнупиравира по сравнению со стандартным лечением на 5-й день (63,4 % против 22,3 % соответственно; $p<0,0001$), 10-й день (79,0 % против 49,5 % соответственно; $p<0,0001$) и 14-й день (81,6 % против 73,2 % соответственно; $p=0,02$).</p> <p>2) Снижение времени до клинического улучшения при приёме молнупиравира по сравнению с стандартным лечением (медиана 8 дней против 12 дней соответственно; $p=0,0001$).</p> <p>3) Более высокий уровень отрицательного результата ПЦР ($p<0,0001$ для всех дней) для молнупиравира по сравнению со стандартным лечением на 5-й день (77,4 % против 26,1 % соответственно), 10-й день (94,0 % против 57,2 % соответственно) и 14-й день (97,0 % против 85,2 % соответственно).</p> <p>4) Снижение госпитализации в группе молнупиравира по сравнению со стандартным лечением (1,9 % против 6,2 % соответственно; $p=0,003$) в течение 14 дней. Ни в одной из групп не зарегистрировано случаев смерти</p>	<p>Тошнота, диарея и головная боль были наиболее частыми НЯ. НЯ были лёгкой степени тяжести. Прекращения лечения не отмечалось</p>

<p>CTRI/2021/06/033992⁵</p> <p>Первый промежуточный анализ (n=353). Открытое рандомизированное КИ.</p> <p>Второй промежуточный анализ (n=403). Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ.</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Нерецензируемое и неопубликованное.</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных)</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>1) Первые промежуточные результаты у 353 пациентов показали более высокий уровень отрицательных результатов ПЦР в группе молнупиравира по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (78,3 % против 48,4 % соответственно; p=не сообщается) на 5-й день.</p> <p>2) Вторые промежуточные результаты 403 пациентов показали значительное увеличение отрицательных результатов ПЦР при приёме молнупиравира по сравнению со стандартной монотерапией на 5-й день (77,4 % против 51,5 %, $p<0,0001$) и 10-й день (99,5 % против 69,5 % соответственно; $p<0,0001$), хотя различий не отмечалось в день 14 (99,5 % против 98,5 %; $p=0,62$).</p> <p>б. Более быстрое клиническое улучшение (улучшение по крайней мере на один балл по сравнению с исходным уровнем по порядковой шкале ВОЗ) также наблюдалось в отношении молнупиравира по сравнению со СТ как на 5-й день (79,0 % против 51,3 % соответственно; $p<0,0001$), так и на 10-й день (97,8 % против 82,3 % соответственно; $p<0,0001$). Однако на 14-й день разницы не было отмечено.</p> <p>В группе молнупиравира произошла 1 госпитализация по сравнению с 3 случаями в группе плацебо</p>	<p>НЯ встречались у 6,5 % пациентов в группе молнупиравира и 8,9 % в группе стандартной терапии. СНЯ были зарегистрированы у 1 субъекта в группе молнупиравира по сравнению с 3 в группе стандартной терапии</p>
<p>В. Остановленные исследования фазы III ввиду отсутствия эффективности</p>			
<p>NCT04575584, MOVE-IN [18, 19]</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ (n=304).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — тяжёлая, госпитализация.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Нерецензируемое и неопубликованное</p>	<p>Не применимо</p>	<p>Остановлено из-за отсутствия эффективности</p>	<p>-</p>

<p>CTRI/2021/05/033864 [20]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ</p> <p>Тяжесть COVID-19 — умеренная степень.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Нерецензируемое и неопубликованное</p>	Не применимо	Остановлено из-за отсутствия эффективности	-
<p>CTRI/2021/08/035424 [20]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=100).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — умеренная степень.</p> <p>Имеется промежуточный отчёт. Нерецензируемое и неопубликованное</p>	Не применимо	Остановлено из-за отсутствия эффективности	-
С. Планируемые и текущие исследования фазы I/Биоэквивалентности			
<p>МК-4482-003 [25]</p> <p>Нерандомизированное открытое исследование однократной дозы для оценки фармакокинетики молнупиравира у участников с тяжёлой почечной недостаточностью (n=18).</p> <p>Отсутствие COVID-19.</p> <p>Планируемое исследование</p>	<p>1)МОЛН 800 мг 1 раз в день (пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью);</p> <p>2)МОЛН 800 мг 1 раз в день (здоровые добровольцы)</p>	<p>Оценка плазменной фармакокинетики ННС после однократного перорального приёма молнупиравира у участников с тяжёлой почечной недостаточностью по сравнению со средними показателями здоровых участников контрольной группы.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Площадь под кривой от времени 0 до бесконечности (AUC_{0-inf}) ННС (в определённые моменты времени (до 72 часов)). - C_{max} ННС (в определённые моменты времени (до 72 часов)). <p>Оценка безопасности и переносимости молнупиравира у участников с тяжёлой почечной недостаточностью (в течение первых 14 дней исследования).</p> <p>Оценка экскреции ННС с мочой после однократного приёма молнупиравира у участников с тяжёлой почечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Почечный клиренс (CL_r) (в определённые моменты времени (до 24 часов)) 	<p>Предполагаемая дата начала исследования: 10.06.2022 г.</p> <p>Предполагаемая дата завершения исследования: 18.11.2022 г.</p>

<p>МК-4482-016 [26]</p> <p>Нерандомизированное открытое клиническое исследование однократной дозы для оценки фармакокинетики молнупиравира у участников с умеренной печёночной недостаточностью (n=17).</p> <p>Отсутствие COVID-19.</p> <p>Планируемое исследование</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 1 раз в день (пациенты с умеренной печёночной недостаточностью);</p> <p>2) МОЛН 800 мг 1 раз в день (здоровые добровольцы)</p>	<p>Оценка плазменной фармакокинетики ННС после однократного перорального приёма молнупиравира у участников с умеренной печёночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до бесконечности (AUC_{0-inf}) ННС (в определённые моменты времени (до 72 часов)). - C_{max} ННС (в определённые моменты времени (до 72 часов)). <p>Оценка безопасности и переносимости молнупиравира у участников с умеренной печёночной недостаточностью (в течение первых 14 дней исследования).</p>	<p>Предполагаемая дата начала исследования: 10.06.2022 г.</p> <p>Предполагаемая дата завершения исследования: 18.11.2022 г.</p>
<p>NCT05412173 [27]</p> <p>Рандомизированное открытое перекрёстное адаптивное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов «Молнупиравир», капсулы, 200 мг и «Лагеврио», капсулы, 200 мг, у здоровых добровольцев натошак (n=50).</p> <p>Отсутствие COVID-19.</p> <p>Текущее исследование</p>	<p>МОЛН 200 мг 1 раз в день.</p> <p>2 периода исследования.</p> <p>Однократная доза препарата R или T в каждый из 2 периодов исследования натошак.</p> <p>R — Лагеврио, капсулы, 200 мг (Merck Sharp & Dohme (UK) Limited, Великобритания).</p> <p>T — Молнупиравир, капсулы, 200 мг (АО «Валента Фарм», Россия).</p>	<p>Сравнительная оценка безопасности препаратов «Молнупиравир», капсулы, 200 мг (АО «Валента Фарм», Россия), и «Лагеврио», капсулы, 200 мг (Merck Sharp & Dohme (UK) Limited, Великобритания), на основании анализа нежелательных явлений.</p> <p>Количество и частота НЯ и СНЯ во временной интервал — от скрининга до 14-го дня исследования или до визита досрочного прекращения в пределах временных рамок исследования (от 0-го дня до День 14).</p> <p>Сравнительная оценка фармакокинетических параметров и биоэквивалентности препаратов «Молнупиравир», капсулы, 200 мг (АО «Валента Фарм», Россия), и «Лагеврио», капсулы, 200 мг (Merck Sharp & Dohme (UK) Limited, Великобритания) у здоровых добровольцев натошак. Временные рамки: от 0 до 24 часов (день 1–2 и день 8–9)</p>	<p>Текущее исследование.</p> <p>Дата начала исследования: 01.04.2022 г.</p> <p>Предполагаемая дата завершения исследования: 31.12.2023 г.</p>

<p>JPRN-jRCT2031210010 [28]</p> <p>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование однократной и многократной дозы молнупиравира у здоровых взрослых японцев ($n=72$).</p> <p>Отсутствие COVID-19.</p> <p>Текущее исследование</p>	<p>1) МОЛН 1600 мг один или два раза в день (каждые 12 часов в течение 5,5 дня, всего 11 доз);</p> <p>2) Плацебо, один или два раза в день (каждые 12 часов в течение 5,5 дней, всего 11 доз)</p>	<p>Оценка безопасности и переносимости молнупиравира у участников после однократного или многократного перорального приёма молнупиравира.</p> <p>Оценка фармакокинетических параметров (C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{0-12}, AUC_{0-last} и AUC_{0-inf}) N-гидроксицитидина в плазме после однократного перорального приёма молнупиравира.</p> <p>Оценка фармакокинетических параметров (C_{trough}, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{0-tau}, коэффициент накопления для C_{max} и AUC_{0-tau}) N-гидроксицитидина после многократных пероральных доз молнупиравира</p>	<p>Текущее исследование</p>
<p>С. Текущие исследования фазы II и III</p>			
<p>NCT04405739, END-COVID [21]</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ ($n=96$).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — от лёгкой до умеренной степени, без госпитализации.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка вирусологического клиренса</p>	<p>Оценивается</p>
<p>NCT04939428, MOVE-AHEAD [22]</p> <p>Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ ($n=1332$).</p> <p>Отсутствие COVID-19.</p> <p>Первое исследование применения молнупиравира с профилактической целью.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка профилактического применения молнупиравира в постковидном периоде</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/05/033736 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ ($n=1282$).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — умеренная степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка клинического улучшения на 14-й день в качестве основного результата.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает клиническое улучшение на 28-й день, смертность на 28-й день; вирусологическую негативность на 10, 14 и 28-й день</p>	<p>Оценивается</p>

<p>CTRI/2021/06/034220 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1282).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — умеренная степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных)</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка клинического улучшения на 14-й день в качестве основного исхода.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает пропорцию и время до клинического улучшения на 28-й день, уровень смертности на 28-й день; вирусную нагрузку на 10, 15 и 28 день.</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/07/034588 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1220).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных)</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-го дня в качестве основного исхода.</p> <p>Оценка вторичного исхода включает частоту госпитализаций до 28-го дня и уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28-й день</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/05/033693 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1218).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-го дня в качестве основного исхода.</p> <p>Оценка вторичного исхода включает частоту госпитализаций до 28-го дня; уровень смертности на 14-й день; отрицательный результат ПЦР на 10-й и 15-й день; время до клинического улучшения на 14-й день и уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28 день</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/05/033904 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1218).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-й дня как первичный результат.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает частоту госпитализаций до 28-го дня; уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28-й день; время до клинического улучшения до 14-го дня и изменение вирусной нагрузки</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/06/034130 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1218).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-го дня как первичный результат.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает частоту госпитализаций до 28-го дня; уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28-й день; время до клинического улучшения до 14-го дня и уровень смертности на 14-й и 28-й день</p>	<p>Оценивается</p>

<p>CTRI/2021/06/033938 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1218).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-го дня как первичный результат.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает частоту госпитализаций до 28-го дня; уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28-й день; время до клинического улучшения до 14-го дня; уровень вирусной негативности на 10, 15 и 28-й дни и уровень смертности на 14-й и 28-й день</p>	<p>Оценивается</p>
<p>CTRI/2021/06/034015 [23]</p> <p>Рандомизированное открытое плацебо-контролируемое КИ (n=1220).</p> <p>Тяжесть COVID-19 — лёгкая степень.</p> <p>Текущее исследование, оценивается</p>	<p>1) МОЛН 800 мг 2 раза/сутки + СТ (нет данных);</p> <p>2) СТ (нет данных)</p>	<p>Оценка частоты госпитализаций до 14-го дня как первичный результат.</p> <p>Вторичная оценка результатов включает частоту госпитализаций до 28-го дня; уровень клинического улучшения на 10, 14 и 28-й день; время до клинического улучшения до 14-го дня и уровень смертности на 14-й и 28-й день</p>	<p>Оценивается</p>

Примечания: МОЛН — молнупиравир; СТ — стандартная терапия; b Госпитализация определяется как госпитализация на срок более 24 часов с ЧДД 24 в минуту и SpO₂ 93 %.

Notes: МОЛН — molnupiravir; СТ — standard therapy; b Hospitalization is defined as hospitalization for a period of more than 24 hours with a BPD of 24 per minute and SpO₂ of 93 %.

Заключение / Conclusion

Результаты проведённых исследований демонстрируют безопасность, переносимость и противовирусную эффективность молнупиравира в отношении COVID-19 [24].

Механизм эффективности препарата, по-видимому, обусловлен снижением уровня носоглоточного инфекционного вируса SARS-CoV-2 и вирусной РНК [5].

Согласно имеющимся данным, молнупиравир хорошо переносится и признан безопасным без каких-либо серьёзных побочных эффектов в клинических испытаниях фаз I, II и III в краткосрочной перспективе. Применение молнупиравира при COVID-19 лёгкой или умеренной (SpO₂ > 93 %) степени тяжести в течение 5 дней после появления симптомов значительно снижает прогрессирование заболевания за счёт сокращения госпитализаций и/или частоты летальных исходов. Безусловно, чтобы в полной мере говорить о безопасности препарата, необходимо сформировать достаточный банк данных безопасности молнупиравира в эпоху пандемии COVID-19. Необходимо дождаться результатов текущих исследований профилактического использования молнупиравира у пациентов в постковидном периоде, а также безопасности его назначения при лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 в виде частоты госпитализаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Благодарности. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The work was carried out without sponsorship.

Участие авторов. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с источниками литературы, анализ данных.

Participation of authors. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the study results, revision of the contents of the paper, participation in the editing of the paper; Rybachkova JV — compilation of data, writing of the paper, literature review, data analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTHORS**Хохлов Александр Леонидович**

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

SPIN-код: 9389-8926

академик РАН, д. м. н., профессор, и. о. ректора, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Рыбачкова Юлия Владимировна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

SPIN code: 9389-8926

academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Rector, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Rybachkova Juliya V.*Corresponding author*

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Литература / References

- Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: The evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2021;50:17–22. doi: 10.1016/j.coviro.2021.06.003
- Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5):e02428–20. doi: 10.1128/AAC.02428-20
- Toots M, Yoon J-J, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhous N, Plesker R, Barrena AH, Reddy PG, Mitchell DG, Shean RC, Bluemling GR, Kolykhalov AA, Greninger AL, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. 2019. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med.* 11:eaax5866. doi:10.1126/scitranslmed.aax5866 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- Brian Buntz. Early safety concerns accompanied Merck's molnupiravir, the first potential oral COVID-19 therapy. *Drug Discovery and Development.* October 4, 2021. <https://www.drugdiscoverytrends.com/early-safety-concerns-accompanied-mercks-molnupiravir-the-first-potential-oral-covid-19-therapy>.
- Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, Duke ER, Azizad MM, Borroto-Esoda K, Wohl DA, Loftis AJ, Alabanza P, Lipansky F, Painter WP. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2021 Jun 17:2021.06.17.21258639. doi: 10.1101/2021.06.17.21258639
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quiros A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterton JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16:NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub ahead of print.
- Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in non-hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-002) — full text view. *ClinicalTrials.gov.* (Last accessed on October 20, 2021).
- Mahase E. Covid-19: molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ.* 2021 Oct 4;375:n2422. doi: 10.1136/bmj.n2422
- Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate covid-19 in positive interim analysis of phase 3 study. Oct 2021. <https://www.merck.com/news/merckand-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reducedthe-riskof-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-comparedto-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat>. [Accessed 20 October 2021].
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States, January 22 – May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2
- Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1;72(11):e695–e703. doi: 10.1093/cid/ciaa1419
- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body mass index and risk for COVID-19-related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death — United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:355–61.
- Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. New COVID-19 cases and hospitalizations among adults, by vaccination status — New York, May 3 – July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 27;70(34):1150–5. doi: 10.15585/mmwr.mm7034e1.
- Arribas JR, Bhagani S, Lobo S, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. *NEJM Evid.* doi: 10.1056/EVID oa2100044
- Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Nov 12;76(12):3286–95. doi: 10.1093/jac/dkab318
- Caraco Y, Crofoot G, Moncada PA, et al. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults. *NEJM Evid.* doi: 10.1056/EVID oa2100043
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Nov-Dec;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329
- Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-001) — full text view. *ClinicalTrials.gov.* (Last accessed on October 20, 2021).
- Merck and Ridgeback biotherapeutics provide update on progress of clinical development program for molnupiravir, an investigational oral therapeutic for the treatment of mild-to-moderate COVID-19. *Merck.com.* (Last accessed on October 20, 2021).
- Two Indian drugmakers to end trials of generic Merck pill for moderate COVID-19. *Reuters.* (Last accessed on October 20, 2021).
- The safety of molnupiravir (EIDD-2801) and its effect on viral shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID) — full text view. *ClinicalTrials.gov.* (Last accessed on October 20, 2021).

22. Study of MK-4482 for prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults (MK-4482-013) — full text view. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Last accessed on October 20, 2021).
23. Search result, clinical trials registry — India (CTRI). CTRI. (Last accessed on October 20, 2021).
24. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol.* 2021 Jan;6(1):11–8. doi: 10.1038/s41564-020-00835-2
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05386758?term=Molnupiravir&draw=3&rank=1>.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05386589?term=Molnupiravir&draw=2&rank=2>.
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05412173?term=Molnupiravir&draw=2&rank=3>.
28. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/ictrp-jprn-jRCT2031210010>.
29. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, Peng J, Yang X, Liu M, Zhang C, Yuan J, Wang H, Li S, Lu H, Zhong W and Liu Y. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2022 Jun 15;13:939573. doi: 10.3389/fphar.2022.939573

Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики

Шараева А. Т., Зурдинова А. А.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация. Всемирная статистика показывает возрастающие цифры старения населения и увеличение количества пациентов с множественной сопутствующей патологией, т. е. полиморбидностью, которая на сегодняшний день является актуальной проблемой современной клинической гериатрической практики. При клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста в среднем диагностируется не менее 4–5 болезней, проявлений патологических процессов. В связи с этим назначаются пожилым пациентам множество лекарственных средств одновременно, к сожалению нередко необоснованно, что становится распространённым явлением и называется полипрагмазией. Полипрагмазия сопряжена с повышенным риском развития нежелательных реакций, которые могут привести к госпитализации пациента или даже летальному исходу, а также значительному увеличению расходов в здравоохранении. В связи с этим проведён анализ назначения лекарственных средств у пожилых пациентов на стационарном уровне с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием индекса рациональности лекарственных средств MAI. В результате было выявлено, что специалисты, которые предоставляют услуги по оказанию помощи пациентам, недостаточно осведомлены об особенностях применения лекарственных средств (ЛС) у пожилых пациентов и в нашем секторе здравоохранения нет каких-либо регламентирующих документов по оказанию помощи пациентам пожилого возраста.

Ключевые слова: полипрагмазия; полиморбидность; инструмент оценки рациональности назначений лекарственных средств (MAI); СТОП/СТАРТ-критерии

Для цитирования:

Шараева А. Т., Зурдинова А. А. Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики. *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):52–61. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-52-61>

Поступила: 28 сентября 2022 г. **Принята:** 04 октября 2022 г. **Опубликована:** 25 октября 2022 г.

Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic

Sharaeva AT, Zurdinova AA

State Educational Institution of Higher Professional Education Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. World statistics shows increasing numbers of aging population and increasing number of patients with multiple comorbidities, i. e. polymorbidity, which today is an urgent problem of modern clinical geriatric practice. During clinical examination of elderly and senile patients, at least 4-5 diseases and manifestations of pathological processes are diagnosed on the average. Because of this many medicines are prescribed to elderly patients at the same time, unfortunately, often unreasonably, which becomes a widespread phenomenon and is called polypharmacy. Polypharmacy is associated with an increased risk of adverse reactions that can lead to hospitalization or even death, as well as a significant increase in health care costs.

In this regard, an analysis of medication prescribing in elderly inpatients with cardiovascular disease using the Medication Rationality Index (MAI) was conducted. As a result, it was found that professionals who provide care to patients are not sufficiently aware of the peculiarities of the use of drugs in elderly patients and in our health care sector there are no regulatory documents on the care of elderly patients

Keywords: polypharmacy; polymorbidity; Medication Rationality Index (MAI); STOPP/START-criteria

For citations:

Sharaeva AT, Zurdinova AA. Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):52–61. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-52-61>

Received: September 28, 2022 **Accepted:** October 04, 2022 **Published:** October 25, 2022

Актуальность / Actuality

Согласно классификации ООН, население страны считается пожилым, если доля людей старше 65 лет во всём населении превышает 7 %. Согласно дан-

ным ретроспективной и перспективной оценки на 2030–2050 годы по среднему варианту (средней рождаемости) прогноза ООН по миру, доля населения 65 лет и старше возросла с 6,2 % в 1990 году до 9,3 % в 2020 году. К 2030 году она может повыситься до

11,7 %, а к 2050 году — до 15,9 %. Иначе говоря, если сейчас каждый одиннадцатый человек на Земле уже перешагнул возрастной рубеж 65 лет, то в 2030 году к этой возрастной группе будет относиться каждый восьмой, а в 2050 году — каждый шестой человек [1]. В Кыргызской Республике в 2012 г., по официальным данным, пожилые граждане составляли 366,8 тыс. человек (6,61 %), а в 2016 г. их число достигло 425,9 тыс. человек, или 7,07 % от общего числа населения страны, а по среднему варианту прогноза к 2030 году увеличится до 12 % [2].

Чем дольше живут граждане, тем выше вероятность полиморбидности, которая определяется Всемирной организацией здравоохранения как «совместное возникновение двух или более хронических заболеваний у одного человека» [3]. Текущие статистические данные показывают, что более 70 % людей в возрасте старше 65 лет страдают мультиморбидностью [4].

Старение и мультиморбидность, то есть два взаимосвязанных фактора, в значительной степени ответственны за наблюдаемый быстрый рост глобальной распространённости полипрагмазии [5].

В последнее время полипрагмазия (также называемая политерапией или полифармацией) стала важной проблемой общественного здравоохранения из-за её отдалённых последствий, таких как возможное негативное влияние на индивидуальное здоровье, а также более широкое использование медицинских услуг и увеличение затрат [6]. В частности, известно, что полипрагмазия вызывает более высокий риск нежелательных явлений и взаимодействий между лекарственными средствами (ЛС). Это также часто приводит к несоблюдению режима лечения, негативным последствиям для здоровья и повышенному риску гериатрических синдромов (например, когнитивных нарушений или падений). Это, в свою очередь, приводит к повышенному риску госпитализаций и значительному увеличению расходов на здравоохранение [7]. Поэтому полипрагмазия считается «одной из самых больших проблем при назначении лекарственных средств» [8].

Общенациональное когортное исследование, проведённое в Швеции среди лиц в возрасте ≥ 65 лет, показало, что распространённость полипрагмазии достигает 44 %, а распространённость крайней полипрагмазии (определяемой как приём десяти и более лекарств) — 11,7 % [9]. Данные из Соединённого Королевства показывают, что 20,8 % лиц с двумя клиническими состояниями назначали от четырёх до девяти ЛС, тогда как в 10,1 % случаев десять и более ЛС. У пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями соответствующие значения составили 47,7 % и 41,7 % соответственно, и эти показатели увеличивались с возрастом [10]. В Польше полипрагмазия наблюдается у 55 % гражд-

дан в возрасте 80+ [11]. Шотландские данные показывают, что около 35 % людей в возрасте 85 лет и старше получают более десяти лекарств [12]. Недавний анализ большой европейской когорты показал, что полипрагмазия (определяемая как одновременный приём пяти или более ЛС) присутствует у 32,1 % граждан в возрасте 65 лет и старше, в диапазоне от 26,3 до 39,9 % в исследуемых странах [13]. Высокая распространённость полипрагмазии у пожилых людей также наблюдается за пределами Европы, например в таких странах, как Бразилия [14] и США [15].

Таким образом, бремя полипрагмазии является прямым следствием демографической проблемы, которая наблюдается во всём мире.

Кроме этого, следует отметить, что разработка и внедрение клинических руководств больше ориентированы на одно заболевание, в них, к сожалению, лишь изредка рассматривается сложная природа мультиморбидности [16, 17].

Полиморбидность тесно связана с «каскадом назначений», который является известной проблемой, это когда ЛС приводят к нежелательным побочным реакциям (НПР), которые ошибочно принимаются за отдельный диагноз, лечатся большим количеством ЛС и подвергают пациента риску дополнительных НПР. Одним из таких распространённых примеров являются ЛС, начатые пациентами во время пребывания в стационаре, которые после выписки из него не оцениваются повторно на предмет целесообразности назначений врачом, ответственным за наблюдение этого пациента. Также «каскад назначений» / полипрагмазия связана с финансовыми последствиями, что приводит к значительным затратам и имеет финансовое значение как для пациентов, так и для системы здравоохранения [18–20].

В Кыргызской Республике в условиях ограниченного финансирования здравоохранения данная проблема является очень актуальной, возникает необходимость разработки методов борьбы с полипрагмазией путём оценки назначений ЛС пациентам пожилого возраста с использованием международных инструментов для оценки качества и оптимизации фармакотерапии.

Целью нашего исследования явилось оценить целесообразность назначения ЛС пожилым пациентам с использованием индекса рациональности МАИ.

Объекты и методы исследования / Objects and research methods

Объектами исследования послужили 60 карт пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), инструкции по применению лекарственных препаратов, данные по ценам на ЛС,

интернет-платформы для оценки лекарственных взаимодействий (www.drugs.com, www.medscape.com, www.webmd.com), клиническое руководство и протоколы по ИБС, утверждённые Министерством здравоохранения Кыргызской Республики. Методами исследования были опрос 60 пациентов, ретроспективный анализ структуры и профиля назначений лекарственных средств, оценка назначений при помощи инструмента «индекс рациональности лекарственных средств (МАИ)» по 10 критериям для каждого назначенного ЛС, расчёт значения каппы Коэна для оценки согласованности 2 экспертов (наблюдаемое пропорциональное соглашение, вероятность случайного согласия) и сравнение результатов оценки МАИ со STOPP-критериями [21].

МАИ измеряет целесообразность назначения ЛС пожилым пациентам с использованием 10 критериев для каждого назначенного лекарства, требует более подробной клинической информации по 3 критериям — показания, эффективность и дублирование, которые могут использоваться для обнаружения ненужной полипрагмазии [22, 23].

Каждому критерию присваивается оценка от 1 до 3, где три — худший балл по критерию. 18 — наивысший балл по каждому препарату. Чтобы получить общий балл МАИ на пациента, баллы по отдельным ЛС суммируются.

1. Есть ли показания для данного ЛС? (3 балла.)
2. ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания? (3 балла.)
3. Правильно ли подобрана доза ЛС? (2 балла.)

4. Получил ли пациент правильные указания по приёму ЛС? (2 балла.)
5. Выполнимы ли указания по приёму ЛС? (2 балла.)
6. Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия? (2 балла.)
7. Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющиеся у пациента заболевания? (2 балла.)
8. Имеются ли повторения назначений (два препарата из одной группы)? (1 балл.)
9. Приемлема ли длительность терапии? (1 балл.)
10. Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью? (1 балл.)

Для оценки 4-го и 5-го критериев проводился опрос пациентов.

Каждый критерий имеет операционные определения, которые инструктируют экспертов оценить лекарство как «уместно» (1), «почти уместно» (2) или «неуместно» (3). Каждый рейтинг в категории «неуместно» получает взвешенную оценку, которая генерирует от 1 до 18; то есть ЛС, которое не соответствует одному из 10 критериев, не может получить максимальный балл 18. Общий балл за каждое ЛС, принимаемое пациентом, получается путем суммирования взвешенных баллов МАИ.

Полученные результаты оценки МАИ по каждому критерию для анализа согласованности 2 экспертов рассчитали при помощи 4-польной таблицы:

		В		Всего / Total
		Да / Yes	Нет / No	
А	Да / Yes	a	b	a+b
	Нет / No	c	d	c+d
ИТОГО		a+c	b+d	

Где a и d отражают количество соглашений (да), данные b и c подсчитывают количество разногласий.

Подсчёт пропорционального соглашения (p0) проводился по формуле:

$$p_0 = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Ожидаемая вероятность того, что оба эксперта скажут «да», равна:

$$p(\text{да}) = \frac{a + b}{a + b + c + d} \times \frac{a + c}{a + b + c + d}$$

Аналогично ответ «нет»:

$$p(\text{нет}) = \frac{c + d}{a + b + c + d} \times \frac{b + d}{a + b + c + d}$$

Общая вероятность случайного соглашения (pe) рассчитана по формуле:

$$p_e = p_{\text{да}} + p_{\text{нет}}$$

Расчёт же каппы Коэна проводился по формуле:

$$k = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

Полученные данные каппы были интерпретированы следующим образом [21]:

- небольшое соглашение — 0,01–0,20;
- справедливое соглашение — 0,21–0,40;
- умеренное соглашение — 0,41–0,60;
- существенное соглашение — 0,61–0,80;
- идеальное соглашение — 0,81–1,00.

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Из проанализированных 60 карт назначений женщин было 27 (45 %) и мужчин 33 (55 %). Возраст пациентов колебался от 65 до 92 лет, средний возраст составил 78,5 года. Общее количество назначенных лекарственных препаратов (ЛП) 60 пациентам составило 435, в среднем на одного пациента приходится 7,25 ЛП в день, что, несомненно, указывает на полифармацию. При анализе с помощью инструмента

MAI на одну карту назначений с учётом количества ЛП в среднем затрачивалось 60–85 минут, при этом на каждый назначенный препарат была заполнена анкета. Анализ проводился одновременно двумя экспертами самостоятельно в течение 3 месяцев. Один специалист — лечащий врач (ЛВ) пациентов, второй специалист — клинический фармаколог (КФ).

Результаты оценки индекса MAI экспертов — лечащего врача и клинического фармаколога представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки индекса MAI клинического фармаколога (КФ) и лечащего врача (ЛВ)

Table 1

Results of a comparative assessment of the clinical pharmacologist's (CP) and physician's (Ph) MAI index

№	Критерий MAI / Criteria MAI	Да (кол-во ЛС, абс. числа) / Yes (number of drugs, abs.n.)		Нет (кол-во ЛС, абс. числа) / No (number of drugs, abs.n.)	
		КФ / CP	ЛВ / Th	КФ / CP	ЛВ / Th
1	Есть ли показания для данного ЛС (3 балла) Is there an indication for this medicine (3 points)	354	399	81	36
2	ЛС эффективно для лечения данного заболевания (3 балла) The medicine is effective for the treatment of this disease (3 points)	351	381	84	54
3	Правильно ли подобрана доза (2 балла) Whether the dose is correct (2 points)	336	372	99	63
4	Получил ли пациент правильные указания по приёму ЛС (2 балла) Whether the patient received correct instructions for taking medicine (2 points)	237	300	198	135
5	Выполнимы ли указания по приёму ЛС (2 балла) Whether the instructions for taking medicine are followed (2 points)	417	426	18	9
6	Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия (2 балла) Are there clinically significant drug-drug interactions (2 points)	198	105	237	330
7	Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющееся заболевание пациента (2 балла) Can the medicine have a negative effect on the patient's existing disease (2 points)	141	115	294	320
8	Имеются ли повторения назначений (2 ЛП из одной группы) (1 балл) Are there repeat prescriptions (2 medicines from the same group) (1 point)	15	3	420	
9	Приемлема ли длительность терапии (1 балл) Is the duration of therapy acceptable (1 point)	369	429	66	6
10	Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью (1 балл) Is this medicine less costly than other medicines with the same effectiveness (1 point)	343	360	92	75

Для оценки согласованности и разногласий между двумя экспертами — КФ и ЛВ по каждому критерию МАИ проводился расчёт наблюдаемого пропорционального соглашения, ожидаемой вероятности, что оба оценщика скажут «да» и аналогично «нет» наугад, с последующим подсчётом

общей вероятности случайного соглашения для расчёта капшы.

После получения заполненных анкет от каждого оценщика были проведены расчёты ожидаемой вероятности ответов «да» и «нет» 2 оценщиков и представлены на рис. 1.

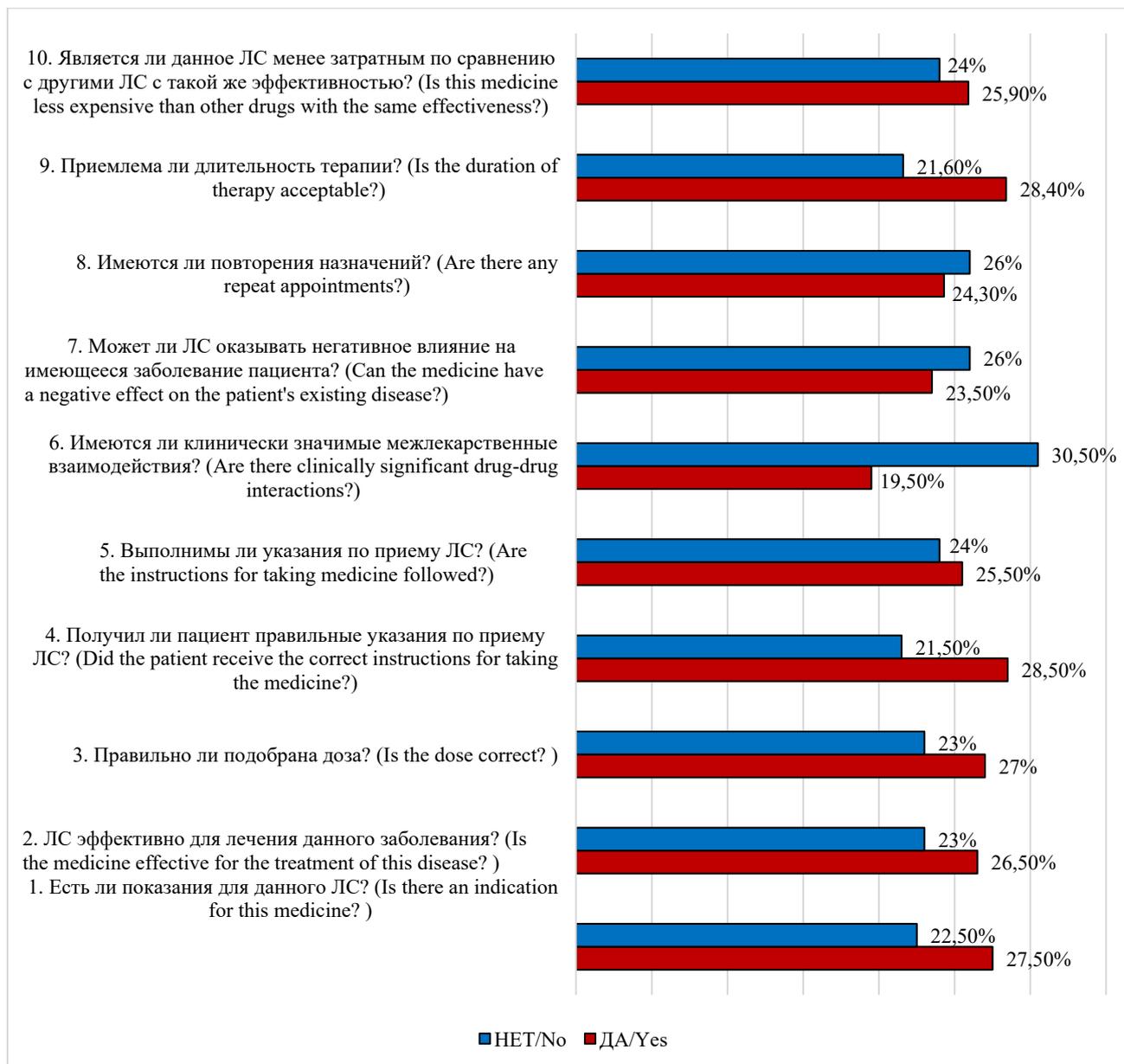


Рис. 1. Ожидаемая вероятность ответов наугад — «да» и «нет»

Fig. 1. Expected probability of “yes” and “no” answers at random

По данным, представленным на рис. 1, видно, что вероятность того, что оба оценщика скажут «да», в среднем составила 26 %, а «нет» — 24,1 %. При этом по 6-му критерию МАИ вероятность получить ответ «нет» отмечается в 30,5 % случаях, что указывает на

проблемы по оценке межлекарственных взаимодействий и, возможно, недостаточность знаний.

Далее были проведены расчёты наблюдаемого пропорционального соглашения и общей вероятности случайного соглашения (табл. 2).

Таблица 2

Данные по соглашениям между экспертами (ЛВ и КФ)

Table 2

Data on agreements between experts (CP and Ph)

№	Критерий МАИ / Criteria MAI	Наблюдаемое пропорциональное соглашение (p _о) / Observed Proportional Agreement (p _о)	Общая вероятность случайного соглашения (p _с) / Total probability of a random agreement (p _с)
1	Есть ли показания для данного ЛС? Is there an indication for this medicine?	0,86	0,5
2	ЛС эффективно для лечения данного заболевания? Is the medicine effective for the treatment of this disease?	0,84	0,495
3	Правильно ли подобрана доза? Whether the dose is correct?	0,81	0,5
4	Получил ли пациент правильные указания по приёму ЛС? Whether the patient received correct instructions for taking medicine?	0,61	0,5
5	Выполнимы ли указания по приёму ЛС? Whether the instructions for taking medicine are followed?	0,97	0,495
6	Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия? Are there clinically significant drug-drug interactions?	0,39	0,5
7	Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющееся заболевание пациента? Can the medicine have a negative effect on the patient's existing disease?	0,29	0,495
8	Имеются ли повторения назначений (2 ЛП из одной группы)? Are there repeat prescriptions (2 medicines from the same group)?	0,02	0,5
9	Приемлема ли длительность терапии? Is the duration of therapy acceptable?	0,92	0,5
10	Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью? Is this medicine less costly than other medicines with the same effectiveness?	0,8	0,5

Из представленной табл. 2 следует, что наблюдаемое пропорциональное соглашение между 2 экспертами по 1-му критерию МАИ составляет 0,86 (86 %), по 2-му — 0,84 (84 %), по 3-му — 0,81 (81 %), по 4-му — 0,61 (61 %), по 5-му — 0,97 (97 %), по 6-му — 0,39 (39 %), по 7-му — 0,29 (29 %), по 8-му — 0,02 (2 %), по 9-му — 0,92 (92 %), по 10-му — 0,80 (80 %). Эти данные указывают, что при ответах большая доля соглашений между экспертами наблюдается в ответах по критериям МАИ — 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, а по 3 критериям (6, 7, 8) меньшая доля соглашений, что, возможно, связано

с меньшей информированностью по вопросам межлекарственных взаимодействий, негативного влияния ЛС на имеющиеся заболевания пациента, дублирования в назначениях. При этом общая вероятность случайного соглашения, т. е. вероятность того, что оба эксперта согласились («да») или не согласились («нет»), составляет в среднем 0,5 (50/50 %).

По полученным данным по наблюдаемому пропорциональному соглашению и общей вероятности случайного соглашения проведена оценка меры согласованности с расчётом каппы Коэна (k) (рис. 2).

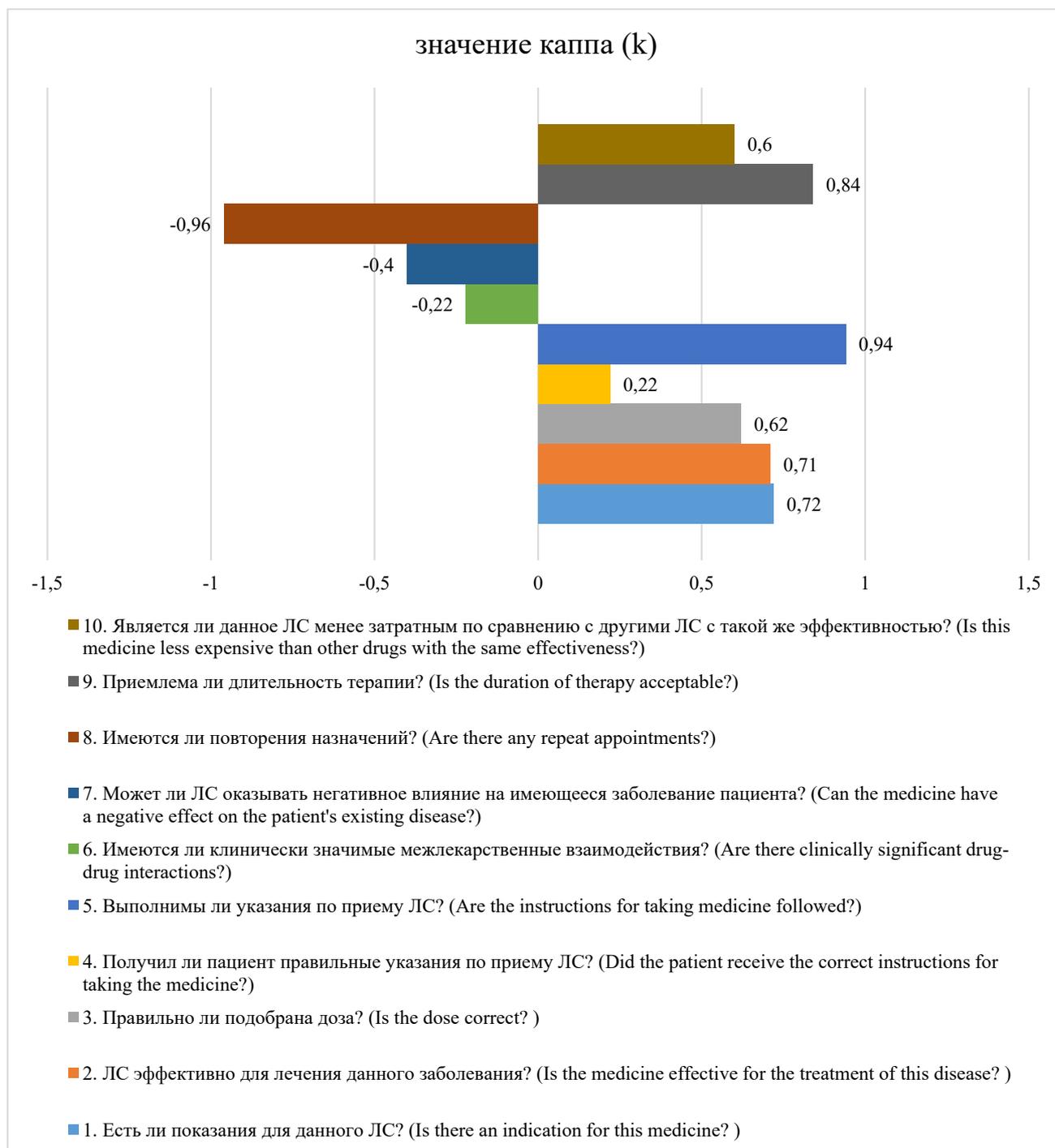


Рис. 2. Данные по согласованности экспертов при оценке критериев МАИ (значение каппа)

Fig. 2. Data on the consistency of experts in assessing the MAI criteria (kappa value)

Как видно из рис. 2, «идеальное соглашение» экспертов встречается по критериям 5 ($k = 0,94$), 9 ($k = 0,84$); «существенное соглашение» по критериям 1 ($k = 0,72$), 2 ($k = 0,71$), 3 ($k = 0,62$), 10 ($k = 0,6$); «справедливое соглашение» по критерию 4 ($k = 0,22$). При этом по критериям 6, 7, 8 — отсутствует соглашение в ответах.

Средняя каппа составила 0,307, т. е. между экспертами имеется «справедливое соглашение».

Кроме этого, нами также проведена оценка частотного распределения баллов по данному инструменту на группы А, В, С. К группе А (более важные показатели) по опроснику МАИ отнесли вопросы 1 и 2 с ответами 3 балла, к группе В (менее важные показатели) — вопросы 3, 4, 5, 6, 7 с ответами 2 балла, к группе С (наименее важные показатели) — вопросы 8, 9, 10 с ответами 1 балл. По данной градации распределили по группам А, В, С ответы клинического фармаколога и лечащего врача в сравнении (рис. 3).

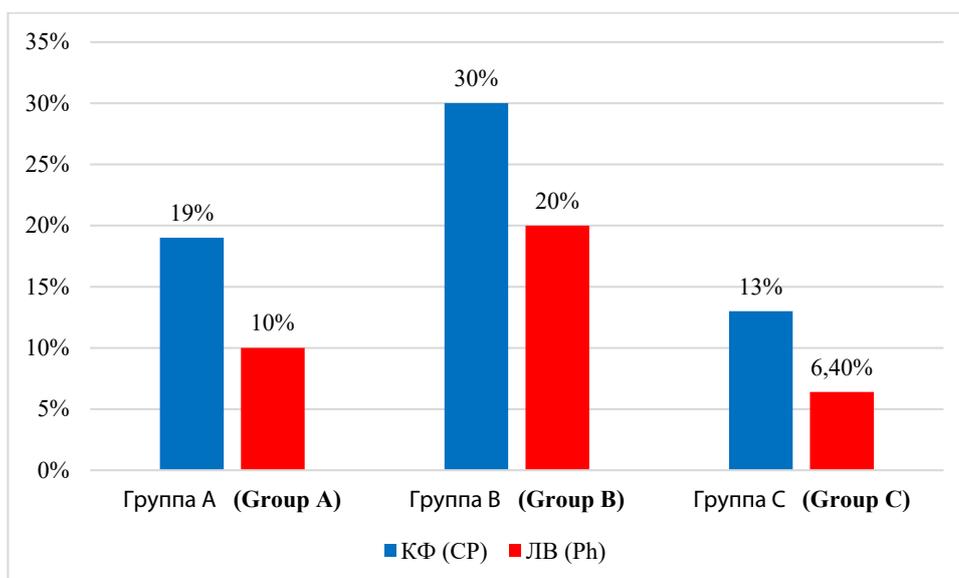


Рис. 3. Распределение по группам А, В, С ответов клинического фармаколога (КФ) и лечащего врача (ЛВ) согласно инструменту МАИ
 Fig. 3. Allocation to groups A, B, C of clinical pharmacologist (CP) and physician (Ph) responses according to the MAI tool

Согласно представленным данным по частотному распределению на рис. 3 видно, что по группе А, по мнению ЛВ, только в 10 % случаев назначенные препараты были без показаний к применению и неэффективны в лечении пациентов по сравнению с ответами КФ (19 %). Данные по группе В указывают разницу в ответах на 10 %, где, по мнению ЛВ, назначенные препараты только в 20 % случаев назначались в неправильной дозе, пациенту не было дано указаний по приёму препаратов и в отдельных случаях указания были невыполнимы, по мнению же КФ, это отмечалось

в 30 % случаев. По группе С, по мнению ЛВ, только в 6,4 % случаев отмечалось дублирование, недостаточная длительность и затратность лечения против 13 % случаев, по мнению КФ.

После получения данных согласованности по каждому из 10 критериев МАИ проведена оценка суммарных значений МАИ — суммарная оценка, равная или превышающая 3, указывает на неподходящее лекарство, т. е. категории «нерационально» (рис. 4). Меньше 3 нами оценивалась как «рациональное использование».

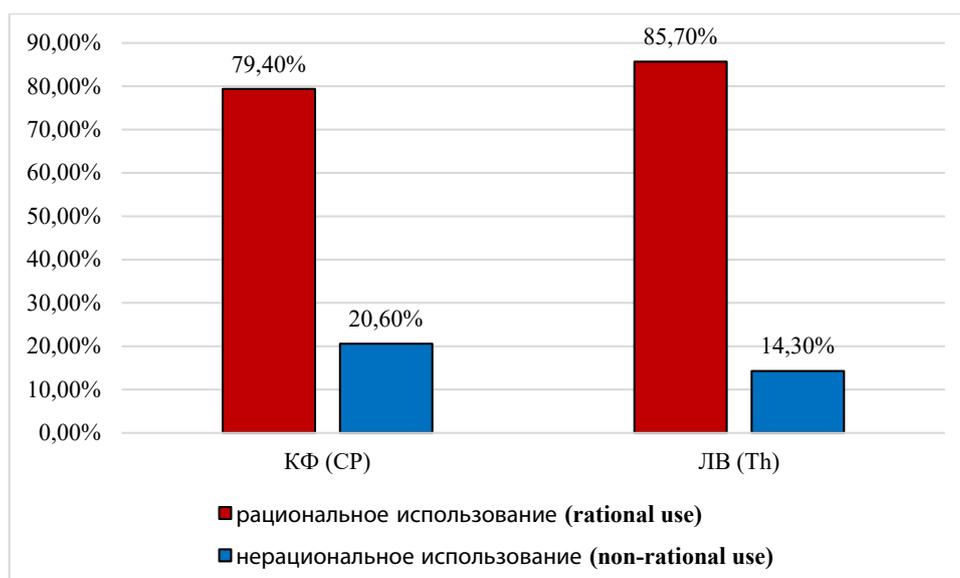


Рис. 4. Результаты оценки КФ и ЛВ по суммарной оценке
 Fig. 4. Results of the evaluation of CP and Ph by the total score

Из рис. 4 следует, что в 85,7 % случаев ЛВ считается, что лечение было «рациональным», а КФ в 79,4 %; разногласия в оценке составляют 6,3 %. Оценка же «нерационально» ЛВ отмечена в 14,3 % случаев, а КФ — в 20,6 %, с такой же разницей в 6,3 %.

Далее проведено сравнение результатов MAI с критериями STOPP/START, которые показали следующие результаты:

- STOPP-критериям соответствуют 10,3 % ЛП;
- START-критериям соответствуют 49 %;
- Необоснованно назначены 40,6 %;
- Необоснованно не назначены 3,4 %.

По инструменту MAI, ответы по критериям «не было показаний для применения данного ЛС» — 26,9 %, «ЛС не эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания» — 31,7 %, «имеются клинически значимые лекарственные взаимодействия» — 69,7 % объединили как «необоснованно назначенные ЛС», что составило 64,13 %. Согласно же STOPP/START-критериям были выявлены ЛС, соответствующие STOPP-критериям в 10,3 % случаев и необоснованно назначенные в 40,6 %, средняя сумма их составила 50,9 %. Разница между инструментом MAI и STOPP/START-критериями составила 3,43 %.

Это свидетельствует о том, что специалисты, которые предоставляют услуги по оказанию помощи пожилым пациентам, недостаточно осведомлены об особенностях применения ЛС у данной категории пациентов.

Данная оценка по MAI указывает на важность мультидисциплинарного подхода и использования в качестве контроля дополнительных инструментов, например STOPP/START-критериев для оценки риска развития НПР, соответствующей коррекции фармакотерапии при ведении и лечении пациентов пожилого возраста, а также важность образовательных мероприятий по вопросам рационального использования ЛС, особенно в группе пожилых пациентов.

Выводы / Conclusions

Полипрагмазия вызывает беспокойство у пожилых людей по нескольким причинам. Пожилые люди подвергаются большему риску нежелательных побочных реакций на лекарства (НПР) из-за метаболических изменений и снижения клиренса лекарств, связанных со старением; этот риск дополнительно усугубляется увеличением количества используемых ЛС. Вероятность межлекарственных взаимодействий ещё больше увеличивается при использовании нескольких препаратов. Оценка полипрагмазии имеет важное значение для пожилых пациентов, позволяя избежать всех возможных побочных эффектов. Междисциплинарная команда

должна проводить всесторонний обзор лекарств и оценку рисков для выявления полипрагмазии и её побочных эффектов.

Внедрение инструментов, направленных на максимально эффективное и безопасное применение ЛС при лечении пожилых пациентов, позволит улучшить качество медицинской помощи и снизить риски развития НПР. Следует указать, что увеличение на 1 балл по индексу MAI приводит к возрастанию риска НПР на 13 %.

Выявленная проблема полипрагмазии указывает на наличие нескольких причин в существующей практике, которые также отражены во многих обзорах — увеличение вероятности лекарственного взаимодействия с возрастом, назначение потенциально неподходящих лекарств, «каскады назначений», несоблюдение режима лечения, повышение риска развития НПР из-за метаболических изменений, снижения клиренса ЛС, применения большего количества ЛС, а также отсутствие знаний и навыков по оценке межлекарственных взаимодействий, мониторингу лечения, выявлению НПР, междисциплинарного подхода к ведению пациентов пожилого возраста при коморбидных состояниях и выборе фармакотерапии.

Необходимо соблюдать баланс между чрезмерным и недостаточным назначением, т. к. для лечения клинически сложных пожилых людей часто требуется несколько ЛС. Клиницисты могут сталкиваться с необходимостью согласования сложных потребностей своих пожилых пациентов с рекомендациями в клинических руководствах по конкретным заболеваниям. Необходим более систематический и междисциплинарный подход с участием клинического фармаколога для адаптации схем лечения с учётом индивидуальных особенностей, сопутствующих заболеваний и состояний пожилого пациента с предоставлением рекомендаций в клинических руководствах при различных заболеваниях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Шараева А. Т. — проведение исследования, сбор и анализ данных; Зурдинова А. А. — анализ данных, руководитель работы.

Participation of authors. Sharaeva AT — research, data collection and analysis; Zurdinova AA — data analysis, head of work.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Шараева Айнура Турумбековна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0955-095X>

к. м. н., доцент, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Зурдинова Аида Аширалиевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aidazur@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>

д. м. н., доцент, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации

Sharaeva Ainura T.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0955-095X>

Cand. Sci. Med., Assistant Professor, State Educational Institution of Higher Professional Education Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Zurdinova Aida A.

Corresponding author

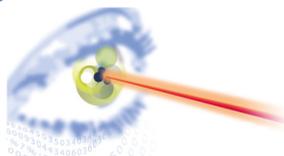
e-mail: aidazur@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>

Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, State Educational Institution of Higher Professional Education Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Список литературы / References

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019, Online Edition. POP/DB/WPP/Rev.2019/POP/F08-1.
- Пожилые люди в Кыргызской Республике. Отчёт статистического исследования, Бишкек, 2017 г. [Pozhilye lyudi v Kyrgyzskoy Respublike. Otchet statisticheskogo issledovaniya, Bishkek, 2017 g. (In Russ.)]. Доступен по ссылке: <http://www.stat.kg/ru/publications/pozhilye-lyudi-v-kyrgyzskoy-respublike/>. Ссылка активна на 27.09.2022.
- World Health Organization (2008). *The World Health Report 2008. Primary Health Care — Now More than Ever*. New York: The World Health Organization.
- National Guideline Centre. (2016). *Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity*. NICE Guideline, London, UK. Available at: nice.org.uk/guidance/ng56.
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7
- Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(12):2261-72. doi: 10.1111/jgs.13153
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660
- Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: One of the Greatest Prescribing Challenges in General Practice. *Br J Gen Pract.* 2011;61(583):83-4. doi: 10.3399/bjgp11X556146
- Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289-98. doi: 10.2147/CLEP.S153458
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
- Kardas P, Urbański F, Lichwiorowicz A, Chudzyńska E, Kardas G, Czech M. Prevalence and age structure of polypharmacy in Poland: Results of the Analysis of the National Real-World Database of 38 Million Citizens. *Front Pharmacol.* 2021;12:655364. doi: 10.3389/fphar.2021.655364
- Stewart D, Mair A, Wilson M, Kardas P, Lewek P, Alonso A, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):203-13. doi: 10.1080/14740338.2017.1265503
- Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;78:213-20. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018
- Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):335-44. doi: 10.1590/1980-5497201700020013
- Quinn KJ, Shah NH. A dataset quantifying polypharmacy in the United States. *Sci Data.* 2017;4:170167. doi: 10.1038/sdata.2017.167
- Montori VM, Brito JB, Murad MH. The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA.* 2013;310(23):2503-4. doi: 10.1001/jama.2013.281422
- Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4843. doi: 10.1136/bmj.i4843
- Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, Costa E, Midão L, Kardas P. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol.* 2021;12:734045. doi: 10.3389/fphar.2021.734045
- Rochon PA, Schmader KE, Givens J. Drug prescribing for older adults, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Accessed September 27, 2022.
- Joseph T, Hanlon, Kenneth E, Schmader. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been and where it may be going. *Drugs Aging.* 2013;30(11):893-900. doi: 10.1007/s40266-013-0118-4
- May PS Lam, Bernard MY Cheung. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5(2):187-97. doi: 10.1586/ecp.12.6
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>. Accessed September 27, 2022.
- Сычѳв Д. А., Сосновский Е. Е., Отделенов В. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(3):79-82. [Sychyov D, Sosnovsky E, Otdelenov V. Medical appropriateness index as a method for polypharmacy control. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;25(3):79-82. (In Russ.)]. Доступен по ссылке: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/indeks-ratsionalnosti-primeneniya-lekarstvennogo-sredstva-kak-metod-borby-s-polipragmaziej.pdf>. Ссылка активна на 27.09.2022.



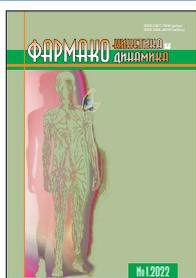
Издательство
ОКИ

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-ok.ru



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

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



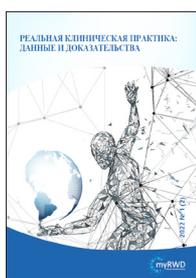
Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



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

Сайт журнала: www.myrwd.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73 - e-mail: clinvest@mail.ru

