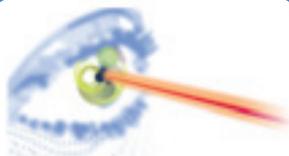


ISSN 2538-0519  
eISSN 2618-8473

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**№4 2022**



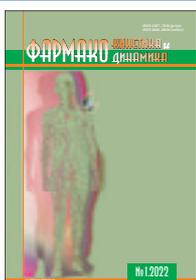
Издательство  
**ОКИ**

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



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

Сайт журнала: [www.clinvest.ru](http://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](http://www.pharmacokinetica.ru)



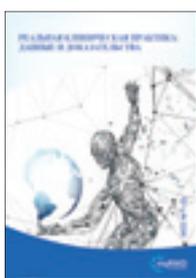
Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://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](http://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](http://www.myrwd.ru)



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:  
Белоусов Д.Ю.**

#### Редакционная коллегия

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

#### Выпускающая группа

**Афанасьева Елена Владимировна**

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

**Смирнова Людмила Борисовна**  
Корректор

#### NEICOM (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS  
Подписано в печать: 28.12.2022.  
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  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
PharmacoGenetics-  
PharmacoGenomics.ru

#### Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика  
Качественная клиническая практика  
Антибиотики и Химиотерапия  
Фармакогенетика и Фармакоэкономика

#### WEB-порталы

HealthEconomics.ru  
Izdat-Oki.ru  
Центр Фармакоэкономических Исследований  
Издательство ОКИ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

*Зырянов С. К.* ..... 3

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности мотивации добровольцев,  
участвующих в клиническом исследовании вакцины от COVID-19  
*Белоусова Я. Д., Рафальский В. В., Кислова Е. Д.* ..... 4

Факторы, влияющие на набор пациентов в международных  
мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз  
*Милованов С. С.* ..... 13

### ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оптимизация расходов на лабораторное обеспечение  
в многопрофильном стационаре: возможные пути решения.  
Акцент на медицинскую информационную систему  
*Федоренко А. С., Бурбелло А. Т., Гайковая Л. Б., Оришак Е. А.,  
Латария Э. Л., Гранатович О. В., Покладова М. В., Коростелева М. А.* ..... 24

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения  
и профилактики венозных тромбоемболий в общей популяции  
и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями  
*Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р.* ..... 38

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана,  
ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта  
и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов  
с неклапанной фибрилляцией предсердий  
*Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р.* ..... 50

### ФАРМАКОНАДЗОР

Побочные реакции высокоосмолярных и низкоосмолярных  
рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике  
*Батищева Г. А., Жданова О. А., Перова Н. Н.,  
Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю., Ряскин К. А.* ..... 60

Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств  
в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор»  
*Сыраева Г. И., Василюк В. Б., Верведа А. Б., Фарафонова М. В.,  
Колбин А. С., Боровская В. Г.* ..... 73

### ЮБИЛЕЙ

Эпоха Юрия Борисовича Белоусова: продолжая традиции.  
К 80-летию со дня рождения  
*Татаринцев П. А., Теплова Н. В., Кузнецников Д. В., Ермилин А. Е.,  
Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Постников С. С., Борисова Е. О.,  
Еремину Ю. Н., Егорова Н. А.* ..... 83

**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.	Zuridinova 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-ok.ru

Design and layout: **Design2pro.ru**

**Smirnova Lyudmila**  
press-corrector

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

Signed in print: 28.12.2022  
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  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

#### **Journals**

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

#### **WEB-portals**

HealthEconomics.ru  
Izdat-OKi.ru  
Center for Pharmacoeconomics Research  
Publisher OKI

# CONTENTS

<b>FROM EDITOR-IN-CHIEF</b> <i>Zyryanov SK</i> .....	3
<b>CLINICAL TRIALS</b>	
Specifics of motivation of volunteers participating in a clinical trial of the COVID-19 vaccine <i>Belousova YD, Rafalsky VV, Kislova ED</i> .....	4
Factors, influencing to the recruitment of international multicenter clinical trials of II–III phases <i>Milovanov SS</i> .....	13
<b>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	
Optimization of laboratory support costs in a multidisciplinary hospital: possible solutions. Emphasis on the medical information system <i>Fedorenko AS, Burbello AT, Gaikova LB, Orishak EA, Lataria EL, Granatovich OV, Pokladova MV, Korosteleva MA</i> .....	24
<b>PHARMACOECONOMICS</b>	
Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases <i>Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR</i> .....	38
Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of apixaban, rivaroxaban and dabigatran for prevention of stroke and embolism in the vessels of the systemic circulation in patients with non-valvular atrial fibrillation <i>Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR</i> .....	50
<b>PHARMACOVILIGANCE</b>	
Adverse reactions of high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media in clinical practice <i>Batischeva GA, Zhdanova OA, Perova NN, Kotelnikova TE, Goncharova NY, Ryaskin KA</i> .....	60
Toxic reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation, analysis of the national database “Pharmacovigilance” <i>Syraeva GI, Vasilyuk VB, Faraponova MV, Verveda AB, Kolbin AS, Borovskaya VG</i> .....	73
<b>ANNIVERSARY</b>	
The era of Belousov Yuri: continuing the tradition. To the 80th birthday <i>Tatarinov PA, Teplova NV, Kuznechenkov DV, Ermilin AE, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Borisova EO, Eremina YuN, Egorova NA</i> .....	83



### *От главного редактора*

Подходит к концу 2022 год — непростой, в чём-то переломный, богатый на события и эмоции. Выразительно изменилась геополитическая ситуация, происходит переоценка сложившихся отношений и связей. Всё это, конечно же, не могло не сказаться на сфере обращения лекарственных препаратов. В связи с разрывом логистических цепочек многие фармацевтические компании заморозили текущие клинические исследования и не планируют проведение новых, закрыли всю спонсорскую поддержку. Однако, очевидно, что клинические исследования — это возможность регистрации на российском фармацевтическом рынке инновационных лекарственных препаратов и, соответственно, обеспечение раннего доступа пациентов к высокоэффективной лекарственной помощи. Понимая это, Правительство Москвы пошло на беспрецедентный шаг, о котором мне хотелось бы рассказать. Постановлением Мэра Москвы были определены меры поддержки фармацевтических компаний, проводящих клинические исследования в московских учреждениях здравоохранения. Теперь компании-участники клинических исследований могут претендовать на организационную и финансовую поддержку:

- организационная, в рамках которой Москва готова к любым вариантам сотрудничества с разработчиками новых лекарственных препаратов. Столица готова оказать юридическое сопровождение и помогать с набором пациентов-добровольцев, что позволит повысить качество исследований и, соответственно, уменьшить сроки их проведения, а также обеспечить выход инновационного препарата на рынок в кратчайшие сроки. Кроме того, Москва готова помогать необходимым оборудованием и оказать содействие в области обучения специалистов непосредственно в направлении клинических исследований;
- финансовая поддержка заключается в возмещении до 50% затрат, возникающих в период исследований новых лекарственных препаратов на базе медучреждений Департамента здравоохранения Москвы. Это должны быть препараты, которые особенно важны и значимы для московских медучреждений и системы здравоохранения в целом. Принятие решения о возможности оказания финансовой помощи осуществляется на заседании клинического комитета Департамента здравоохранения Москвы.

Таким образом, широкие возможности для развития предоставлены прежде всего отечественным фармацевтическим компаниям, имеющим в своём портфеле инновационные лекарственные препараты.

И в этой связи, конечно же, чрезвычайно важна поддержка в проведении клинических исследований со стороны клинических фармакологов. Уверен, что только совместными усилиями, с помощью интеллектуальной, финансовой и административной поддержки мы преодолеем все трудности.

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

# Особенности мотивации добровольцев, участвующих в клиническом исследовании вакцины от COVID-19

Белоусова Я. Д., Рафальский В. В., Кислова Е. Д.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

**Аннотация.** *Актуальность.* Пандемия коронавирусной инфекции способствовала разработке эффективных методов профилактики, с целью замедления распространения вируса. Массовая вакцинация — единственная возможность обезопасить себя от инфекции. Разработка лекарственных средств, в том числе вакцин, сопряжена с проведением клинических исследований (КИ). Проблема проведения КИ — это набор необходимого числа добровольцев. *Цель:* выявление особенностей мотивации пациентов, участвующих в КИ вакцин от COVID-19, поскольку это является очень важным медико-социологическим вопросом, требующим более детального изучения. *Материалы и методы.* Представлены результаты анонимного анкетирования добровольцев, участвующих в КИ вакцины «ЭпиВакКорона». Всего проанализировано 203 анкеты, содержащие 19 вопросов с ответами жителей г. Калининграда в возрасте от 20 до 84 лет. На этапе завершения участия в КИ была получена информация об отношении респондентов к КИ, основных факторах мотивации или демотивации к участию, степени их доверия КИ. *Результаты.* Эффективным способом для организации рекрутинга пациентов в КИ вакцин является информация, распространённая через работодателя, эффективность использования СМИ была достаточно низкой. Положительными сторонами участия в КИ для добровольцев являлись этические моменты. Отрицательными факторами для участников были риски, связанные с нежелательными реакциями или получением плацебо. Максимальное влияние на решение добровольцев участвовать в КИ оказывали родственники, в меньшей степени — медицинские работники, медийные персоны и учёные. *Заключение.* Полученные результаты помогут улучшить рекрутинг пациентов, их информированность о КИ и пользе для медицины и общества. Мотивирующие и демотивирующие факторы позволят усовершенствовать процесс набора пациентов.

**Ключевые слова:** COVID-19; клиническое исследование; социологическое исследование; вакцина; коронавирусная инфекция; мотивация участия в клиническом исследовании

## Для цитирования:

Белоусова Я. Д., Рафальский В. В., Кислова Е. Д. Особенности мотивации добровольцев, участвующих в клиническом исследовании вакцины от COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):4–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-4-12>

**Поступила:** 01 ноября 2022 г. **Принята:** 18 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

## Specifics of motivation of volunteers participating in in a clinical trial of the COVID-19 vaccine

Belousova YD, Rafalsky VV, Kislova ED

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

**Abstract.** *Background.* The pandemic coronavirus infection has contributed to the development of effective preventive methods to slow the spread of the virus. Mass vaccination is the only way to protect oneself from infection. The development of drugs, including vaccines, involves clinical trials (CT). The problem of conducting a CT is recruiting the necessary number of volunteers. *Goal:* to identify specifics of motivation of patients participating in the clinical trial of COVID-19 vaccines, as it is a very important medical and sociological issue requiring more detailed study. *Materials and Methods.* The results of an anonymous questionnaire survey of volunteers participating in the “EpiVacCorona” vaccine CT are presented. Overall, 203 questionnaires were analyzed, containing 19 questions answered by the residents of Kaliningrad, aged 20 to 84 years. At the stage of completion of participation in the clinical trial, information was obtained about the respondent’s attitudes to the trial, the main factors of motivation or demotivation to participate, the degree of their trust in the trial. *Results.* Information disseminated through the employer was an effective way to organize patient recruitment for the vaccine CT; the effectiveness of using the media was quite low. The positives of participation in the CT for volunteers were ethical considerations. Negatives for participants were the risks associated with adverse reactions or receiving a placebo. Relatives had the greatest influence on the volunteers’ decision to participate in the CT, and medical professionals, media personalities, and scientists had less influence. *Conclusion.* The results will help to improve patient recruitment, patient awareness of the CT, and the benefits to medicine and society. Motivating and demotivating factors will improve patient recruitment.

**Keywords:** COVID-19; clinical trial; sociological study; vaccine; coronavirus infection; motivation to participate in a clinical trial

## For citations:

Belousova YD, Rafalsky VV, Kislova ED. Specifics of motivation of volunteers participating in in a clinical trial of the COVID-19 vaccine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(4):4–12. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-4-12>

**Received:** November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

### Актуальность / Actuality

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 511 млн случаев заболевания коронавирусной инфекцией, среди которых более 6,2 млн привели к летальному исходу [1]. В России число заражённых достигло 18,4 млн и продолжает расти [2]. В настоящий момент большинство стран, в том числе и РФ, столкнулись с глобальным кризисом в сфере здравоохранения, обусловленным широким распространением коронавирусной инфекции. Спектр состояний при коронавирусной инфекции широк: от бессимптомной инфекции до тяжёлого острого респираторного синдрома с летальным исходом [3].

Карантин, социальное дистанцирование, постоянное использование средств индивидуальной защиты и ограничение перемещения, отмена массовых мероприятий привели к значительному ухудшению физического и психоэмоционального состояния населения, а также спаду мировой экономики [4]. Глобальные последствия пандемии стимулировали страны всего мира к разработке эффективных методов профилактики коронавирусной инфекции с целью замедления распространения вируса [5]. Наиболее надёжным механизмом защиты и предупреждения распространения инфекционных заболеваний и контроля инфекции является массовая вакцинация. Наибольшее внимание должно быть уделено концепции «коллективного иммунитета», что возможно при иммунизации определённой доли популяции [6]. При достижении необходимого уровня коллективного иммунитета происходит обрыв цепочки распространения инфекции [7]. Уже 11.08.2020 года в России была зарегистрирована первая общедоступная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), разработанная НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, которая продемонстрировала >90 % эффективности в предотвращении коронавирусной инфекции в клинических испытаниях фазы III [8]. Следом за ней были зарегистрированы вакцины «Эпи-ВакКорона», «КовиВак» и «Спутник-Лайт». Однако неуверенность людей в вакцине и её пользе остаётся препятствием для полной вакцинации людей от высококонтагиозной инфекции.

Важной частью разработки любого лекарственного средства (ЛС), в том числе и вакцин, является проведение клинических исследований (КИ) с участием достаточно больших популяций добровольцев — 3000–40000 человек. В связи с этим одной из проблем вакцинации является мотивация добровольцев для их участия в КИ вакцин [9]. Кроме того, активно развивающийся рынок вакцин от COVID-19 предполагает всестороннее изучение практики проведения КИ этой группы лекарственных препаратов, в том числе для выявления проблем, связанных с формированием исследуемой популяции [10, 11]. Крайне важным моментом в организации КИ являются взаимодействия

врачей, пациентов, спонсоров и других участников исследования, повышение информированности добровольцев о КИ, вследствие чего растёт их готовность участвовать в исследовании [12].

Однако мотивация пациентов к участию или неучастию в КИ по-прежнему является очень важным социологическим вопросом, требующим более детального изучения [11, 12]. Так, по данным исследования, проводимого в Соединённом Королевстве, только 31 % КИ, одобренных комитетами по этике, завершили набор участников вовремя и с запланированным количеством [13]. Готовность пациентов участвовать в КИ зависит от нескольких факторов, в том числе от ожидаемой пользы, понимания пациентом процедур КИ и уровня доверия пациентов к исследователям [11, 14]. Кроме того, не менее важным является нежелание многих пациентов проводить дополнительные процедуры исследования, особенно инвазивные, поскольку они могут быть связаны с потенциальным риском или могут быть неудобны для участника КИ [5, 12].

Данное исследование было проведено с целью выявления особенностей мотивации пациентов, участвующих в клинических исследованиях вакцин от COVID-19.

### Материалы и методы / Materials and methods

В настоящем исследовании были анонимно анкетированы 203 человека, которые являются жителями города Калининграда в возрасте от 20 лет до 84 лет. Эти респонденты принимали участие в КИ по изучению эффективности и безопасности вакцины «Эпи-ВакКорона», проводимом на базе ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» в период с ноября 2020 по май 2021 г. При последующей обработке данных и анализе, 26 анкет из вышеуказанного количества были отсеяны, в связи с неполнотой предоставленных ответов или отсутствием ответа на принципиально важные вопросы в анкете, на основании которых строился дальнейший анализ, таких как факторы мотивации и демотивации участия в КИ, а также демографические характеристики респондента. В итоге для дальнейшего анализа были взяты 177 анкет, среди которых 66 % женщин и 34 % мужчин.

Для анкетирования был разработан опросник, направленный на выявление факторов, мотивирующих и демотивирующих добровольцев принимать участие в клинических исследованиях. Анкета состояла из 19 вопросов, 6 из которых несут социально-демографический характер, т.е. помогают выделить группы людей по ряду признаков, которые предположительно могут влиять на их участие или неучастие в клинических исследованиях. К таким вопросам относятся пол, возраст, доход, семейное положение, количество детей и уровень образования респондента (табл. 1). Основные вопросы анкеты были направлены на выявление отношения пациентов к КИ и основной

мотивации или демотивации для их участия в исследовании по изучению эффективности и безопасности вакцины «ЭпиВакКорона». Участникам были предложены несколько вариантов ответов, позволяющих оценить наиболее значимые положительные и отрицательные стороны участия в КИ, а также основные факторы мотивации и демотивации.

Таблица 1

**Характеристика респондентов**

Table 1

**Characteristics of respondents**

Демографические показатели	N=177 (%)
<b>Пол:</b>	
Женщины —	116 (66%)
Мужчины —	60 (34%)
<b>Возраст:</b>	
18–24 —	2 (1%)
25–34 —	22 (12%)
35–44 —	27 (15%)
45–54 —	53 (30%)
55 и старше —	69 (39%)
<b>Уровень семейного дохода на человека:</b>	
До 10.000 —	9 (5%)
10.001–20.000 —	29 (16%)
20.001–30.000 —	63 (36%)
30.001 и выше —	61 (34%)
<b>Семейное положение:</b>	
Женат/замужем —	99 (56%)
Разведён(-ена) —	28 (16%)
Вдовец(-а) —	10 (6%)
Холост(-а) —	37 (21%)
<b>Количество детей:</b>	
Нет детей —	39 (22%)
1–2 ребёнка —	122 (69%)
3–4 ребёнка —	15 (8%)
5 детей и больше —	0 (0%)

Источник: Белоусова Я. Д. и соавт., 2022 г.  
Source: Belousova YaD et al., 2022.

Для обработки материала использовалась программа Excel, статистическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS Statistics. Анализ проводился по таблицам сопряжённости для выявления связей между рядом переменных. В учёт входили только те данные, которые в ходе предварительного анализа являлись статистически достоверными. Для установления достоверности и подтверждения гипотезы о влиянии одной переменной на другую использовался критерий хи-квадрат. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Центра клинических исследований (ЦКИ) БФУ им. И. Канта

(одобрение № 24 от 01.06.2021 г.). Респонденты были проинформированы, что их участие добровольное и заключается в заполнении анонимной анкеты.

**Результаты / Results**

Проблема рекрутинга пациентов в КИ является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день. Очень многие исследования не доводятся до конца в связи с тем, что не удаётся достичь запланированного размера выборки [15]. Один из ключевых моментов в организации успешного рекрутинга пациентов — их информирование о клиническом исследовании. Поэтому один из важнейших блоков вопросов анкеты был направлен на получение информации о том, откуда пациенты узнали о возможности участвовать в клиническом исследовании вакцины. На этот вопрос респонденты ответили следующим образом: из социальных сетей — 5% (n=9), из рассказов знакомых/друзей — 27% (n=47), сообщили на работе — 61% (n=108), с сайта центра, где проводилось исследование, — 3% (n=5), через радио или телевидение — 3% (n=5), 2% (n=3) человек не ответили на данный вопрос.

Не менее важной проблемой при проведении КИ является вопрос отношения пациентов к КИ, процедурам и требованиям проведения КИ. Так, на вопрос о положительных сторонах участия в КИ участники могли дать несколько ответов, и респонденты ответили следующим образом: возможность помочь медицине и обществу — 63% (n=111), возможность быть причастным к разработке эффективных медикаментов — 46% (n=82), возможность пройти бесплатное обследование — 37% (n=66), возможность находиться под наблюдением специалистов — 30% (n=53), возможность получить лекарство, которое ещё не появилось в открытом доступе, — 21% (n=37). В нашем случае на вопрос об отрицательных сторонах участия в КИ вакцин участники могли дать несколько ответов, и респонденты отметили следующие отрицательные моменты: риск получить плацебо — 68% (n=120), риск развития нежелательных лекарственных реакций — 41% (n=73), недостаточная изученность вакцины на момент КИ — 34% (n=61), затрата времени на обследования — 7% (n=12), неэффективность препарата — 6% (n=10), слишком частое посещение центра — 6% (n=10).

Важным моментом является проблема влияния родственников или знакомых на решения пациентов принять участие в КИ [5]. Следующий вопрос был направлен на выявление подобных влияний. На вопрос о том, советовался ли участник с кем-либо при принятии решения об участии в КИ, 52% (n=93) ответили «да» и 46% (n=81) ответили «нет», 2% (n=3) не дали ответа на этот вопрос. На вопрос о том, с кем участники советовались перед участием в КИ, они ответили следующим образом: 29% (n=51) прислушались к мнению медицинских работников, 24% (n=42) сове-

товались с родственниками или друзьями, 4 % ( $n=7$ ) прислушались к мнению учёных, 2 % ( $n=4$ ) прислушались к медийным персонам или роликам в социальных сетях и по 1,5 % ( $n=3$ ) прислушались к мнению людей, переболевших коронавирусной инфекцией, и людей, участвовавших ранее в клинических исследованиях.

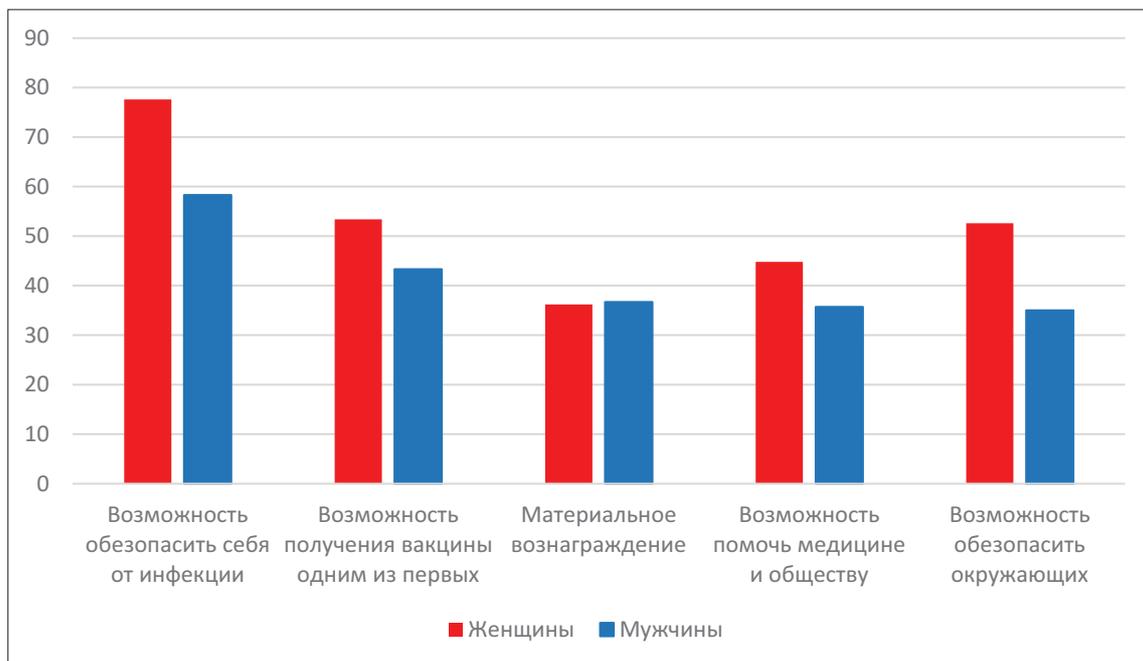
Участники данного КИ должны были соблюдать требования протокола, в котором чётко регламентировалась невозможность получения иной вакцины в период участия в КИ. В контексте проблемы комплаентности и соблюдения процедур протокола было важно выяснить, соблюдали ли пациенты данное требование. Таким образом, кроме выявления основных положительных и отрицательных сторон участия в КИ, респонденты анонимно отвечали, была ли ими выполнена другая прививка до окончания периода КИ. Полученные результаты показывают, что большинство мужчин и женщин (91,7 % и 90,5 % соответственно) не стали прививаться другой вакциной и не нарушали требований, установленных протоколом исследования. Однако среди участников КИ было 8 % ( $n=15$ ) человек, которые привились другой вакциной, не дожидаясь окончания клинического исследования, а это, как было описано выше, нарушало требования протокола. Эти участники указали, что побудило их привиться другой вакциной — 60 % ( $n=9$ ) сделали другую вакцину не дожидаясь окончания КИ из-за отсутствия антител после первой вакцины, 26,7 % ( $n=4$ ) из-за риска получения плацебо и 13,3 % ( $n=2$ ) — из-за отсутствия доверия к клиническим исследованиям в целом.

Представляет интерес более детальный анализ субпопуляции добровольцев с низкой комплаентностью к требованиям протокола и сравнение основных демографических и социальных особенностей таких добровольцев с добровольцами, которые полностью соблюдали требования протокола КИ. После анализа таких данных, нами выделены только те, которые показывают достоверные различия при использовании критерия хи-квадрат. Так, можно сказать, что большинство тех, кто привился другой вакциной, получали информацию об исследовании с сайта Центра, а также через другие интернет-ресурсы при поиске информации о КИ ( $p=0,011$ ). Кроме того, не соблюдали критерии протокола добровольцы более старшего возраста:  $59,2 \pm 1,8$  года против  $48,9 \pm 1,1$  года в группе добровольцев, соблюдавших требования исследования ( $p=0,0017$ ). Кроме того, можно сказать, что с достоверным отличием чаще прививались другой вакциной, не дожидаясь окончания КИ, добровольцы, у которых есть в семье 1–2 ребёнка ( $p=0,03$ ).

Для получения информации о мотивации к участию в исследовании мы предлагали участникам несколько вариантов ответов, такие как: возможность обезопасить окружающих, возможность помочь медицине и обществу, материальное вознаграждение, возможность получения вакцины одним из первых и возможность обезопасить себя от инфекции. Наиболее частым ответом, характеризующим мотивацию добровольцев, закономерно стала возможность обезопасить себя от инфекции, такой ответ выбрали 71 % респондентов ( $n=125$ ; 58,3 % мужчин и 77,6 % женщин). Самым высоким уровнем мотивации для респондентов, оценённая в 5 баллов, стала возможность получения вакцины одним из первых — это отметили 48,3 % мужчин и 53,4 % женщин, материальное вознаграждение — для 36,7 % мужчин и 36,2 % женщин, возможность помочь медицине и обществу — для 35,7 % мужчин и 44,8 % женщин, а возможность обезопасить окружающих — для 35 % мужчин и 52,6 % женщин. У значительно большего количества женщин по сравнению с мужчинами встречался вариант ответа, связанный с возможностью обезопасить себя или окружающих, что может свидетельствовать о более ответственном подходе к вопросу предотвращения распространения коронавирусной инфекции у данной группы респондентов (рис. 1).

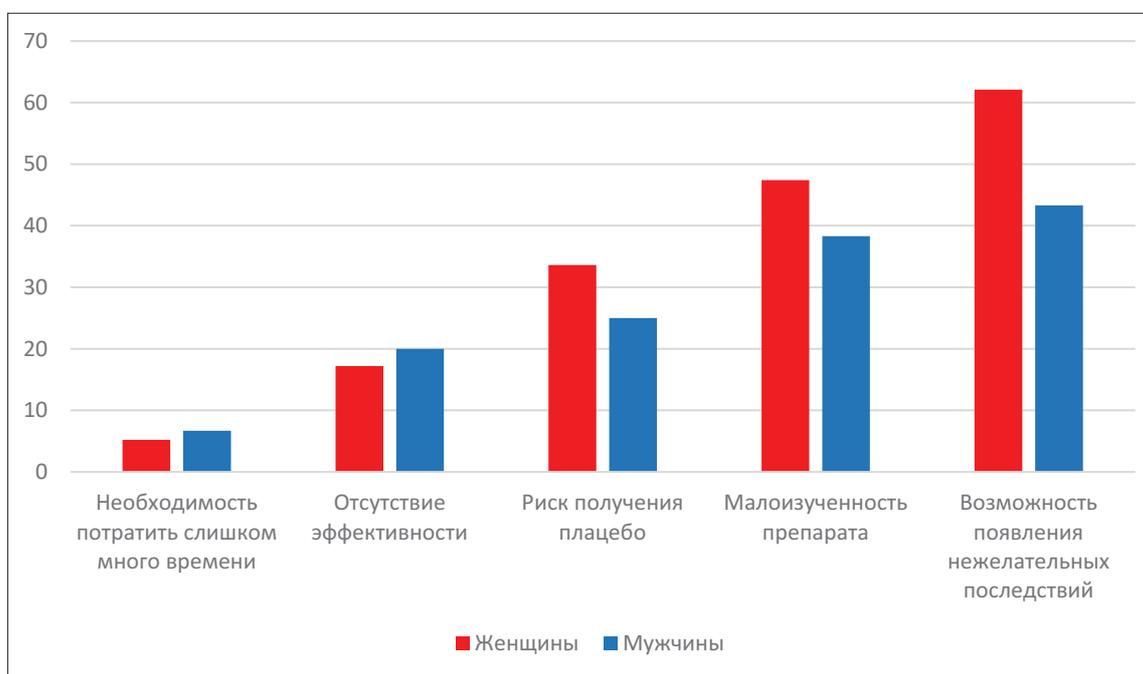
Возможными препятствиями для участия в КИ могли быть такие факторы демотивации, как: необходимость затраты большого количества времени, отсутствие эффективности, риск получения плацебо, недостаточная изученность препарата, возможность появления нежелательных последствий. Большинство респондентов мужского ( $n=26$ ; 43,3 %) и женского ( $n=72$ ; 62,1 %) пола отметили фактор возможности появления нежелательных последствий как наиболее сильный препятствующий фактор и оценили его в 5 баллов (высшая степень демотивации) (рис. 2).

Для совершенствования работы по проведению КИ, мы попросили участников ответить на вопрос о том, что бы они могли порекомендовать с целью улучшения процесса проведения КИ. Однако большинство респондентов не дали ответа, поэтому данный вопрос был исключён из анализа анкеты. Добровольцы, привлекаемые к участию в КИ вакцин против COVID-19, разделились на две большие группы, одна из них — это те, кто воспользовался бы возможностью участия в КИ (49 %;  $n=82$ ), а другая группа — это респонденты, которые не стали бы участвовать в КИ, если бы не было пандемии коронавирусной инфекции (51 %;  $n=87$ ).



**Рис. 1.** Факторы мотивации для участия в клинических исследованиях, оценённые наивысшим баллом — «5»  
**Fig. 1.** Motivation factors for participating in clinical trials, rated with the highest score of “5”

Источник: Белоусова Я. Д. и соавт., 2022 г.  
 Source: Belousova YaD et al., 2022.



**Рис. 2.** Факторы демотивации для участия в клинических исследованиях, оценённые наивысшим баллом — «5»  
**Fig. 2.** Demotivation factors for participation in clinical trials, rated with the highest score of “5”

Источник: Белоусова Я. Д. и соавт., 2022 г.  
 Source: Belousova YaD et al., 2022.

## Обсуждение / Discussion

В этом исследовании предпринята попытка анализа информации об отношении пациентов к КИ, в частности проблемы поиска пациентов и включения их в КИ, связанные с изучением вакцин. В ходе исследования также авторы собирали информацию о том, как выглядит процесс клинических исследований со стороны добровольцев, прежде всего об основных преимуществах и недостатках участия в КИ, по мнению пациентов. В целом проблема набора и удержания пациентов в КИ является весьма актуальной вне зависимости от направления исследований, особенно волнует организаторов КИ и исследователей скорость набора пациентов [16]. Такие тенденции прослеживаются и при исследованиях вакцин [17]. Так, по данным обзора, опубликованного в 2017 году, в котором были проанализированы отчёты 151 РКИ, проводимого в Великобритании в период с 2004 по 2016 г., было выявлено, что целевые размеры выборки по набору пациентов были достигнуты только в 56 % исследований [15].

В связи с этим особую ценность имеет информация, позволяющая выделить особенности, связанные с рекрутингом пациентов в нашей стране. Наш опрос показал, что наибольшее число участников (61 %) узнали о КИ от коллег по работе, вторым по значимости источником была информация от друзей и знакомых — в 27 % случаев. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований в других странах. В частности, согласно исследованию, основанному на проведении онлайн-опроса, выполненному в Университете медицинских наук Арканзаса в 2020 году, выяснилось, что наибольшее доверие вызвала информация о COVID-19, полученная от врачей, а также от коллег (62,75 %), близких родственников и друзей (52,09 %), при этом меньше всего доверия было к информации, полученной от источников СМИ (15,72 %). Также рекомендации медицинских работников являлись одним из наиболее эффективных способов повышения вакцинации [18]. Ещё одно исследование, проведённое в США на основе онлайн-опроса, показало, что 48,1 % человек примут рекомендации своих работодателей в отношении необходимости вакцинации от COVID-19 [19]. Данные, полученные в этих исследованиях, коррелируют с полученными нами данными и позволяют сделать вывод о том, что в наибольшей степени люди доверяют информации, полученной от медицинских работников, а также знакомых, друзей и коллег по работе. В связи с этим при планировании клинических исследований в России целесообразно в первую очередь задействовать именно эти каналы для эффективного рекрутинга пациентов.

Кроме описанной выше проблемы рекрутинга пациентов, важным аспектом является восприятие клинических исследований и факторы мотивации

и демотивации для участия в них. Эти факторы, безусловно, являются важнейшими для принятия добровольцами решения об участии в исследовании и выполнении требований протокола исследования. Изучение подобных аспектов КИ вакцинации от COVID-19 проводили в Египте, Саудовской Аравии и Иордании с помощью онлайн-опроса. Учёные в 2020 году опросили 1576 человек, и больше половины (57,6 %) отметили, что готовы принимать участие в КИ вакцин от COVID-19 [5]. Сходные данные были выявлены и при опросе наших пациентов. Мы просили наших пациентов выделить положительные аспекты участия в КИ, и большее число респондентов (63 %) считают возможность помочь медицине и обществу положительным аспектом участия в КИ, а второй по значимости аспект — это возможность быть причастным к разработке эффективных медикаментов (46 %). Оба эти аспекта говорят об альтруистическом намерении участников. В схожем исследовании учёных из Египта, Саудовской Аравии и Иордании 80,5 % респондентов отметили, что вклад в защиту семьи и общества является мотивирующим и положительным аспектом участия в КИ [5]. Также добровольцы отмечали и негативные аспекты участия в КИ. В данном контексте было интересно узнать, какие негативные стороны участия в КИ для них наиболее значимы, так, риск получения плацебо для большей части пациентов (68 %) является наиболее негативным фактором участия в данном КИ. Вторым по значимости является риск развития нежелательных лекарственных реакций (41 %).

В нашем исследовании изучались основные особенности мотивации пациентов участвовать в КИ, в частности КИ по изучению эффективности и безопасности вакцинации от COVID-19. Оценивая различные критерии мотивации и демотивации добровольцев участвовать в КИ, настоящее исследование выявило определённые доминирующие факторы. Факторы, связанные с альтруистическими ценностями, ожиданием выгоды от вакцины и желанием защитить себя от вируса и помочь другим, были мотивацией для участия в КИ и соблюдения всех требований. Наиболее мотивирующими факторами оказались возможность обезопасить себя от инфекции (71 %) и получить вакцину одним из первых (50 %). Также возможность обезопасить окружающих является сильным мотивационным фактором участия в клинических исследованиях, особенно для женщин (52,6 %), что, предположительно, свидетельствует о большей склонности женщин заботиться о здоровье окружающих. Наименее мотивирующим оказался фактор материального вознаграждения, его отметили 36 % опрошенных. Учёные из Египта, Саудовской Аравии и Иордании также решили оценить факторы, влияющие на участие в клинических испытаниях вакцин от COVID-19, с помощью онлайн-опроса, в котором приняло участие 1576 человек. По полу-

ченным ими данным, фактор возможности защитить себя и свою семью явился наиболее мотивирующим (80,5%), а также три четверти респондентов ответили, что участие в КИ может помочь медицине и обществу вернуть жизнь в привычное русло [5]. Полученные ими данные сопоставимы с нашими данными и демонстрируют тот факт, что жители разных государств имеют схожие мнения в отношении пользы участия в КИ вакцин от COVID-19.

Вполне ожидаемые результаты были получены касательно аспектов, демотивирующих добровольцев участвовать в КИ. Так, возможность появления нежелательных последствий является сильным демотивирующим фактором для участия в клинических исследованиях (55%). Недостаточная изученность препарата также является сильным фактором нежелания участвовать в клинических исследованиях (44%). Сходные результаты были получены в упомянутом выше исследовании *Abdelhafiz AS, 2021* [5]. Фактор риска получения плацебо является сильной демотивацией (31%), особенно для женщин (33,6%). Коллеги из Египта, Саудовской Аравии и Иордании также определяли демотивирующие аспекты участия в КИ и выявили, что страх негативных последствий для здоровья является основным препятствием для участия в КИ (67,4%). Второй по значимости демотивирующий фактор — это отсутствие знаний о проводимом КИ (56,5%) [5]. Опасение за своё здоровье для людей является наиболее демотивирующим фактором участия в КИ, что подтвердило наше исследование и исследование других учёных.

Тот факт, что большинство добровольцев не стали прививаться другой вакциной, не дожидаясь окончания КИ (91,5%), свидетельствует о высокой степени доверия и приверженности к выполнению протокола клинического исследования в России. Выявленная нами подобная высокая комплаентность к требованиям протокола КИ по вакцинам от COVID-19 в России особенно интересна, если сопоставить её с данными об отношении к вакцинации. Показательным является сравнительное исследование, опубликованное летом 2021 г. в журнале *Nature*. В исследовании оценивали масштабы сопротивления вакцинации в разных странах мира, включая Россию и США. Оказалось, что лишь около 20% российских женщин и примерно 38% российских мужчин готовы вакцинироваться в сравнении с тем, что в США на вакцинацию согласны около 70% [14]. В нашем исследовании выявлена относительно небольшая часть добровольцев, которые привились другой вакциной, не дожидаясь окончания КИ (8,5%), что нарушало требования протокола исследования. Анализ данных показал, что эти добровольцы старше по возрасту и имеют семью и детей, что может объяснить их стремление защитить себя от инфекции.

Около половины добровольцев (49%) в нашем исследовании отмечали, что воспользовались бы

возможностью участия в КИ, даже если бы не было угрозы заболевания коронавирусной инфекцией. Подобные результаты были получены и в исследовании, которое было проведено во Франции в период с марта по апрель 2020 года. Учёными было проведено анонимное онлайн-анкетирование, целью которого было оценить намерение людей вакцинироваться от COVID-19 в период пандемии, а также их намерение участвовать в КИ вакцин от COVID-19. Результаты данного исследования показали, что около половины опрошенных согласились бы принять участие в КИ вакцины от COVID-19, а около 75% опрошенных готовы получить вакцину [20].

### Ограничения исследования / Limitations of the study

Для более полной картины понимания основных мотивационных и демотивационных аспектов участия в КИ для пациентов, а также понимания их осведомлённости об исследованиях и степени их доверия к проводимым КИ, необходимо проведение дальнейших исследований с участием большего числа пациентов, участвующих не только в КИ вакцин, но и в КИ по другим направлениям.

### Заключение / Conclusion

Наиболее эффективным способом для организации рекрутинга пациентов в КИ вакцин является информация, полученная через работодателя, а также немаловажный вклад вносят советы родственников и друзей. С другой стороны, эффективность использования средств массовой информации является достаточно низкой, прежде всего в силу низкого доверия к этому источнику информации. Среди положительных сторон участия в КИ наиболее значимыми для добровольцев являлись возможность обезопасить себя от инфекции, а также такие этические аспекты, как возможность помочь медицине и обществу. В качестве отрицательных и демотивирующих факторов участники закономерно отмечали риск возникновения нежелательных последствий и недостаточную изученность препарата, а также риск получить плацебо. Максимальное влияние на принятие решения добровольцев об участии в исследовании оказывали родственники, в меньшей степени на их решения влияли медицинские работники, медийные персоны и учёные.

В целом можно отметить, что респонденты продемонстрировали большую степень доверия и приверженность к процедурам КИ, однако большая часть респондентов не стали бы принимать участия в КИ, если бы не коронавирусная инфекция. Повышение осведомлённости о COVID-19 и КИ, а также установление чёткой политики в отношении проведения КИ являются необходимым условием для привлечения населения к участию в КИ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Financing.** The authors state that there is no funding for the study.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

**Conflict of interest.** The authors state that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be interpreted as a potential conflict of interest.

**Участие авторов.** Белоусова Я. Д. — разработка идеи и проведение работы, анализ и интерпретация результатов, создание таблицы и графиков, обработка литературы, написание текста; Рафальский В. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Кислова Е. Д. — обработка результатов анкетирования, создание графиков, обработка литературы, написание текста.

**Participation of authors.** Belousova YaD — development of ideas and work, analysis and interpretation of results, creation of tables and graphs, processing of literature, writing text; Rafalsky VV — writing text, editing, final approval of the manuscript; Kislova ED — processing of survey results, creating graphs, processing literature, writing text.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

**Белоусова Яна Денисовна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: yana-belousova@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-1244>

врач - клинический фармаколог, аспирант по специальности «фармакология, клиническая фармакология» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

**Рафальский Владимир Витальевич**

e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

д. м. н., профессор кафедры терапии Высшей школы медицины ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия; директор Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

**Кислова Елизавета Денисовна**

e-mail: yelizaveta.prasol@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4462>

студент 4-го курса направления «Социология управления» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

**Belousova Yana D.**

*Corresponding author*

e-mail: yana-belousova@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-1244>

clinical pharmacologist, post-graduate student in the specialty “Pharmacology, clinical pharmacology”, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

**Rafalsky Vladimir V.**

e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Therapy, the Graduate School of Medicine, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; Director of the Clinical Trials Center Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

**Kislova Elizaveta D.**

e-mail: yelizaveta.prasol@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4462>

4th year student of the direction “Sociology of management”, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

## Список литературы / References

- Gu J, Song J, Wang J, Liu T, Zhan J, Yan W, et al. Stigmatization related COVID-19 and PTSD among Chinese graduates. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):439. doi: 10.1186/s12888-022-04073-0
- Министерство здравоохранения РФ [Электронный ресурс]. (Ministry of Health of the Russian Federation [Internet]). (In Russ.). URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 30.06.2022).
- Won JH, Lee H. The Current Status of Drug Repositioning and Vaccine Developments for the COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9775. doi: 10.3390/ijms21249775
- Lin Y, Hu Z, Zhao Q, Alias H, Danaee M, Wong LP. Understanding COVID-19 vaccine demand and hesitancy: A nationwide online survey in China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(12):e0008961. doi: 10.1371/journal.pntd.0008961
- Abdelhafiz AS, Abd ElHafeez S, Khalil MA, Shahrouri M, Alosaim B, Salem RO, et al. Factors Influencing Participation in COVID-19 Clinical Trials: A Multi-National Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:608959. doi: 10.3389/fmed.2021.608959
- Sun S, Lin D, Operario D. Interest in COVID-19 vaccine trials participation among young adults in China: Willingness, reasons for hesitancy, and demographic and psychosocial determinants. *Prev Med Rep*. 2021;22:101350. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101350
- Calina D, Hartung T, Docea AO, Spandidos DA, Egorov AM, Shtilman MI, et al. COVID-19 vaccines: ethical framework concerning human challenge studies. *Daru*. 2020;28(2):807-12. doi: 10.1007/s40199-020-00371-8
- Lim HX, Arip M, Yahaya AAA, Jazayeri SD, Poppema S, Poh CL. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccines in clinical trials. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(11):1286-304. doi: 10.52586/5024
- Elshammaa K, Hamza N, Elkholy E, Mahrous A, Elnaem M, Elrgal M. Knowledge, attitude, and perception of public about participation in COVID-19 clinical trials: A study from Egypt and Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2022;30(3):283-90. doi: 10.1016/j.jsps.2022.01.008

10. Anand U, Jakhmola S, Indari O, Jha HC, Chen ZS, Tripathi V, et al. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/ COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. *Front Immunol.* 2021;12:658519. doi: 10.3389/fimmu.2021.658519
11. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354
12. Steel R, Buchak L, Eyal N. Why continuing uncertainties are no reason to postpone challenge trials for coronavirus vaccines. *J Med Ethics.* 2020;46(12):808-12. doi: 10.1136/medethics-2020-106501
13. Noirmain C, Gil-Wey B, Pichon I, Brindel P, Haller G. Factors associated with patient willingness to participate in anaesthesia clinical trials: a vignette-based cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):67. doi: 10.1186/s12874-020-00949-5
14. Ehde DM, Roberts MK, Humbert AT, Herring TE, Alschuler KN. COVID-19 vaccine hesitancy in adults with multiple sclerosis in the United States: A follow up survey during the initial vaccine rollout in 2021. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103163. doi: 10.1016/j.msard.2021.103163
15. Walters SJ, Bonacho Dos Anjos Henriques-Cadby I, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open.* 2017;7(3):e015276. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015276
16. Abu-Farha RK, Alzoubi KH, Khabour OF. Public Willingness to Participate in COVID-19 Vaccine Clinical Trials: A Study from Jordan. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:2451-8. doi: 10.2147/ppa.S284385
17. Wu H, Ward M, Brown A, Blackwell E, Umer A. COVID-19 Vaccine intent in appalachian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103450. doi: 10.1016/j.msard.2021.103450
18. Purvis RS, Willis DE, Moore R, Bogulski C, McElfish PA. Perceptions of adult Arkansans regarding trusted sources of information about the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2306. doi: 10.1186/s12889-021-12385-1
19. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021;27(2):225-8. doi: 10.1038/s41591-020-1124-9
20. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine.* 2020;38(45):7002-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.041

# Факторы, влияющие на набор пациентов в международных мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз

Милованов С. С.

Индивидуальный предприниматель Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия

**Аннотация.** Набор пациентов в клиническое исследование — это процесс со многими ограничениями. В первую очередь ограниченный во времени, и удлинение процесса набора пациентов во времени увеличивает риск неудачи всего исследования. Помимо фактора времени, на набор пациентов влияют множество других факторов. Влияние факторов разнонаправленно, и один фактор может влиять как положительно на набор пациентов, так и отрицательно. Мы рассмотрели часть факторов в рамках предложенной нами классификации. *Материалы и методы.* Проведён ретроспективный анализ 4 международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ) II–III фаз по набору пациентов в зависимости от влияния факторов. *Цель исследования.* Рассмотреть влияние различных факторов на набор пациентов с точки зрения изменения набора пациентов и некоторых других параметров и показателей. *Статистический анализ.* Описательная статистика с типированием. *Результаты.* Факторы классифицированы на две группы, и рассмотрено их влияние на набор пациентов. *Обсуждение.* По данным литературы, авторы разработали большое количество классификаций групп, и мы предложили свою классификацию.

**Ключевые слова:** набор пациентов; факторы рекруитмента

## Для цитирования:

Милованов С. С. Факторы, влияющие на набор пациентов в международных мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):13–23. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-13-23>

**Поступила:** 01 ноября 2022 г. **Принята:** 20 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

## Factors, influencing to the recruitment of international multicenter clinical trials of II–III phases

Milovanov SS

Sole entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russia

**Abstract.** Recruiting patients to a clinical trial is a process with many limitations. First of all, the time-limited and lengthening of the patient recruitment process in time increases the risk of failure of the entire study. In addition to the time factor, many other factors affect the recruitment of patients. The influence of factors is multidirectional and one factor can affect both positively and negatively the recruitment of patients. We have considered some of the factors within the framework of our proposed classification. *Materials and methods.* A retrospective analysis of 4 international multicenter clinical trials (MSCI) of phases II–III on the recruitment of patients, depending on the influence of factors, was carried out. *The purpose of the study.* To consider the influence of various factors on the set of patients by changing the set of patients and some other parameters and indicators. *Statistical analysis.* Descriptive statistics with typing. *Results.* The factors are classified into two groups and their influence on the recruitment of patients is considered. *Discussion.* According to the literature, the authors have developed a large number of classifications of groups, and we have proposed our own classification.

**Keywords:** patient recruitment; recruitment factors

## For citations:

Milovanov SS. Factors, influencing to the recruitment of international multicenter clinical trials of II–III phases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(4):13–23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-13-23>

**Received:** November 01, 2022. **Accepted:** November 20, 2022. **Published:** December 20, 2022

## Введение / Introduction

Feman CP, et al. [1] выявили, что факторы, оказывающие влияние на набор пациентов, очень разнообразны и их оценка затруднена из-за их крайней вариативности. Fogel DB [2] и Rutger M van den Bora, et al. [3] проанализировали влияние более 30 факторов на набор пациентов и выявили, что, помимо влияния на набор пациентов, большинство факто-

ров могут влиять на неудачу всего исследования. Авторы использовали метод опроса для накопления и последующего анализа данных. На текущий момент количество неуспешных исследований значительно больше, чем успешных (Schoenberger JA [4], Yang E, et al. [5]), и значительная доля неудач клинических исследований связана с неудачами в наборе пациентов, поэтому изучение влияния факторов на набор пациентов остаётся актуальной проблемой.

**Материалы и методы / Materials and methods**

Данные для анализа сгенерированы в 4 ММКИ:

1. Рака головы и шеи — III фазы (EudraCT — 2010-019952-35).
2. Рака лёгких (EudraCT — 2011-001084-42).
3. Колоректального рака (EudraCT — 2006-004214-41).
4. Идиопатической пурпуры (EudraCT — 2009-014842-28).

Все наблюдавшиеся клинические исследования завершены успешно по набору пациентов, и это явилось критерием отбора выбранных ММКИ для изучения факторов.

Результаты набора пациентов и связанные с набором данные получены из клинических центров (КЦ) России, Украины и Белоруссии, а также для анализа включены основные результаты набора по всем клиническим центрам по всему миру.

Всего набрано 622 пациента из 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона РУБ (Россия, Украина, Белоруссия). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919.

**Статистический анализ / Statistical analysis**

Использованы методы описательной статистики — рассчитаны минимум и максимум значений, стандартное отклонение, средние значения, медиана, мода, коэффициент вариации, доверительный интервал для параметров и показателей до и после завершения набора пациентов:

1. Тип сайта, предложенный для оценки набора. По фактической скорости набора пациентов мы провели типирование и выделили 4 группы (типы сайтов):
  - молчащие сайты — со скоростью набора — 0 рандомизированных пациентов (скрининг возможен) в месяц (тип 1);
  - низкорекрутинговые — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациента в месяц, то есть 1 пациент за пять месяцев (тип 2);
  - среднерекрутинговые — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациента в месяц, то есть 1 пациент за 5—1,4 месяца (тип 3);
  - высокорекрутинговые — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1—0,3 месяца (тип 4).
2. Параметр времени ответа клинического центра на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя (в днях).
3. Параметр «планируемое количество пациентов» — это план набора, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска клинических центров для проведения клинического исследования.
4. Параметр «период рекруитмента» (в днях) — период времени от активации сайта до последнего набранного пациента.
5. Параметр «финальная скорость набора пациентов».

6. Параметр «набранное количество пациентов в клиническом центре».
7. Параметр «время первого скрининга».
8. Показатель «отношения параметров» — отношение времени отклика к предполагаемому набору пациентов.
9. Показатель «отношение параметра времени первого скрининга ко времени первого отклика».

**Результаты / Results**

Мы выделили по отношению к сайту — внутренние и внешние факторы (табл. 1, 2).

Таблица 1

**Внутренние факторы**

Table 1

**Internal factors**

№1	Внутренние факторы
1	2
1	Нозология протокола
2	Предполагаемый набор пациентов
3	Скорость набора пациентов
4	Опыт исследователя

Таблица 2

**Внешние факторы**

Table 2

**External factors**

№	Внешние факторы
1	2
1	Страна
2	Город (инфраструктура)
3	Плотность проживания
4	Заболееваемость (распространённость)

Изменение параметра финального набора пациентов в зависимости от влияния фактора нозологии протокола показано в таблице 3.

Видно, что 8 из 9 параметров и показателей имеют статистическую разницу на уровне не менее 95 %, кроме последнего показателя соотношения времени первичного скрининга ко времени первичного ответа, то есть фактор нозологии влияет на набор пациентов и связанные с ним параметры и показатели.

Второй фактор — предполагаемый набор пациентов (табл. 4). Сайты, потенциально имевшие пациентов и планировавшие набрать определённое количество пациентов, распределены в четыре группы:

- до 1 пациента — низкий потенциал набора пациентов;
- от 2 пациентов до 10 — умеренный потенциал набора пациентов;
- от 11 пациентов до 23 — средний потенциал набора пациентов;
- больше 23 пациентов — высокий потенциал набора пациентов.

Таблица 3

## Параметры набора пациентов в КЦ в зависимости от протокола

Table 3

## Parameters of patient recruitment to the CC depending on the protocol

№	Параметр, P-значение	Нозология протокола, Хм. N — количество КЦ			
		1 Рак лёгких N=27	2 Колоректальный рак <N=19	3 ИТП N=15	4 Рак головы и шеи N=9
1	2	3	4	5	6
1	ТИП САЙТА P 4/3<0,01 P 4/1<0,01 P 3/2<0,01	1,7±0,11	2,58±0,12	1,73±0,08	2,67±0,17
2	Время первичного ответа в днях P 4/3<0,001 P 4/2<0,001	20,37±2,14	31,16±3,41	28,47±2,32	13,56±1,13
3	Предполагаемый набор пациентов P 1/3<0,01 P 4/1<0,01 P 2/3<0,01 P 4/2<0,01	12,74±0,53	12,68±0,35	6,53±0,4	6,56±0,36
4	Финальный период набора пациентов в днях	728	728	728	730,33±0,58
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц P 4/3<0,01 P 4/1<0,01 P 2/3<0,01 P 4/2<0,01	0,16±0,04	0,44±0,06	0,07±0,01	1,1±0,14
6	Финальный набор пациентов в КЦ P 3/4<0,01 P 1/4<0,01 P 2/3<0,01 P 2/4<0,01	4,04±1,1	11,37±1,49	2,6±0,35	28,67±3,7
7	Время первого скрининга в днях P 1/2<0,01 P 3/1<0,01 P 4/2<0,01	39,52±8,09	130,84±15,3	100,67±14,48	31,11±6,64
8	Отношение «время первичного ответа / предполагаемый набор пациентов» P 1/2<0,001 P 1/3<0,01 P 2/3<0,01 P 3/4<0,01	1,68±0,16	2,66±0,29	6,24±0,78	2,17±0,21
9	Отношение «время первичного скрининга / время первичного ответа»	2,87±0,52	7,28±1,2	4,81±0,67	8,31±1,13

Таблица 4

Значения параметров и показателей в зависимости от предполагаемого набора пациентов в КЦ

Table 4

Values of parameters and indicators depending on the expected set of patients on the CC

№	Параметр, P-значение	N=70, Хm		
		Предполагаемый набор от 2 до 10 пациентов (N=36)	Предполагаемый набор от 11 до 23 пациентов (N=32)	Предполагаемый набор более 24 пациентов (N=2)
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ P 1/2<0,001	2±0,17	3,99±0,43	2
2	Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	22,61±3,1	53,8±8,25	11±3,92
3	Предполагаемый набор пациентов P 1/2<0,01 P 1/3<0,01	6,89±0,41	21,82±1,48	24,5±0,49
4	Финальный период набора пациентов в днях P 1/2<0,01	869,56±29,39	1711,28±61,6	728
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,36±0,12	0,46±0,15	0,07692
6	Финальное количество набранных пациентов в клиническом центре	9,72±3,2	13,04±3,9	2
7	Время первого скрининга в днях P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	105,83±20,96	153,01±50,3	65±53,9
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов» P 2/3<0,01	4,1±0,8	6,16±1,17	0,45±0,17
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	6,78±1,2	7,55±2,96	4,71±3,22

Видно, что 6 из 9 параметров и показателей имеют статистическую разницу на уровне не менее 95 %, и видно, что центры, которые обещали высокий набор, в итоге не набрали пациентов, но быстро скринировали единственного пациента.

Третий фактор — предложенная клиническим центром скорость набора пациентов (табл. 5).

Анализ таблицы показал, что из 9 только один параметр — предполагаемый набор пациентов — имеет статистическую разницу, что не связано с влиянием этого фактора.

Четвёртый фактор — опыт исследователя (табл. 6).

Из 9 только 2 параметра имеют статистическую разницу.

Из внешних факторов первый внешний фактор — страна нахождения клинических центров и изменения параметров и показателей представлены в таблице 7.

2 из 9 параметров имели статистическую разницу. Изменения параметров под влиянием внешнего фактора «город» представлены в таблице 8.

Ни один из 9 параметров и показателей не имеет статистической разницы.

Третий внешний фактор — плотность проживания (табл. 9).

Из 9 параметров и показателей 4 имеют достоверную разницу, и видно, что и финальный набор пациентов, и скорость набора пациентов статистически выше при высокой плотности проживания населения.

Четвёртый внешний фактор — заболеваемость (табл. 10).

Ни один параметр не имел статистической разницы.

Графически изменения параметра финального набора пациентов в зависимости от выбранных внутренних и внешних факторов представлены на рисунках 1 и 2.

Таблица 5

Статистические значения в зависимости от предложенной КЦ скорости набора пациентов

Table 5

Statistical values depending on the proposed CC rate of patient recruitment

№	Параметр, P-значение	N=70, Xm	
		1 Предложенная КЦ скорость набора от 0,20 до 0,89 пациента в месяц N=24	2 Предложенная КЦ скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц N=46
1	2	3	4
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ	2,29±0,23	1,96±0,14
2	Время первичного ответа в днях	21,63±3,9	25,48±3,33
3	Предполагаемый набор пациентов P 1/2<0,01	9,29±0,83	19,87±2,41
4	Финальный период набора пациентов в днях	803,83±30,21	807,59±21,9
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,49±0,16	0,25±0,07
6	Финальное количество набранных пациентов	12,92±4,04	6,78±1,95
7	Время первого скрининга в днях	109,58±27,41	58,98±12,16
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов»	2,88±0,56	1,91±0,3
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	8±1,96	3,71±0,82

Таблица 6

Параметры и показатели сайтов в зависимости от опыта исследователя

Table 6

Parameters and indicators of sites depending on the researcher's experience

№	Параметр, P-значение	Опыт исследователя, годы, Xm		
		1 Опыт до 4 лет N=14	2 Опыт 4,1–6,9 года N=38	3 Опыт более 7 лет N=18
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ	2,36±0,26	1,97±0,16	2,06±0,27
2	Время первичного ответа в днях P 1/2<0,01 P 2/3<0,01	28,71±4,61	18,11±2,23	33,39±7,58
3	Предполагаемый набор пациентов	10,07±1,25	11,08±0,79	10±0,96
4	Финальный период набора пациентов в днях	884±48,96	795,61±22,69	768,44±27,19
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,32±0,11	0,29±0,1	0,44±0,18
6	Финальный набор пациентов в КЦ	8,79±2,93	7,68±2,48	11,5±4,8
7	Время первого скрининга в днях P 1/2<0,01	132,14±31,3	54,39±13,41	79,22±29,64
8	Отношение «время первичного ответа / предполагаемый набор пациентов»	4,65±1,55	1,95±0,27	3,89±1,07
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	7,28±2,27	3,95±0,84	6,15±2,37

Таблица 7

Значения параметров и показателей набора пациентов региона РУБ, N — количество клинических центров

Table 7

Values of parameters and indicators of patient recruitment in the RUB region, N is the number of clinical centers

№	Параметр, P-значение	Страна проживания, Хм		
		1 — Россия N=44	2 — Украина N=24	3 — Белоруссия N=2
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	2,05±0,16	2±0,2	3,5±0,49
2	Время первичного ответа в днях	23,68±3,35	25,29±4,31	-
3	Предполагаемый набор пациентов	17,02±2,39	12,17±1,28	-
4	Финальный период набора пациентов в днях	819±23,56	788,67±27,72	738,5±3,43
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,35±0,1	0,25±0,09	1,02±0,18
6	Финальное количество набранных пациентов P 1/3<0,01 P 2/3<0,01	9,27±2,71	6,67±2,23	27±4,9
7	Время первого скрининга в днях	71,2±13,83	90,42±26,45	-
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов»	2,11±0,32	2,64±0,55	-
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	5,17±0,99	5,55±1,85	-

Таблица 8

Статистические значения параметров в зависимости от города нахождения клинического центра (КЦ)

Table 8

Statistical values of parameters depending on the location of the clinical center (CC)

№	Параметр, P-значение	Город нахождения КЦ, Хм		
		1 — Москва	2 — Киев	3 — Санкт-Петербург
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ	2,5±0,45	1,8±0,57	1,78±0,39
2	Время первичного ответа в днях	37,88±12,62	42,6±10,53	20,44±7,73
3	Предполагаемый набор пациентов	18,25±5,93	15,6±3,65	26±9,53
4	Финальный период набора пациентов в днях	773,5±44,59	800,8±71,34	768,44±39,63
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,46±0,2	0,29±0,26	0,4±0,31
6	Финальное количество набранных пациентов	12,25±5,28	7,6±6,74	10,33±8,03
7	Время первого скрининга в днях	55±22,22	42±34,29	35,56±20,14
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов»	2,84±0,92	2,95±0,83	1,65±0,89
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	2,7±1,4	0,89±0,58	5,25±2,99

Таблица 9

Статистические значения параметров и показателей набора пациентов в зависимости от плотности проживания

Table 9

Statistical values of parameters and indicators of patient recruitment depending on the density of residence

№	Параметр, P-значение	Плотность проживания, чел. на кв. км, Хм		
		1 — до 2000 N=9	2—2000–4000 N=44	3 — более 4000 N=27
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ P 1/3<0,01	1,56±0,17	2±0,15	2,5±0,28
2	Время первичного ответа в днях	28,22±6,84	21,47±2,79	28,56±6,52
3	Предполагаемый набор пациентов	11,22±2,08	16,7±2,34	17,67±3,35
4	Финальный период набора пациентов в днях	768,44±39,63	812,81±22,97	809,67±35,88
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц P 1/2<0,01 P 1/3<0,01	0,03±0,01	0,31±0,09	0,53±0,17
6	Финальное количество набранных пациентов P 1/2<0,01 P 1/3<0,01	0,89±0,34	8,33±2,38	14,22±4,38
7	Время первого скрининга в днях	45,22±25,17	84,33±17,92	72,78±18,91
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов»	3,66±1,22	1,87±0,28	2,42±0,55
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях» P 1/2<0,01 P 1/3<0,01	1,81±0,9	5,5±1,05	6,1±2,25

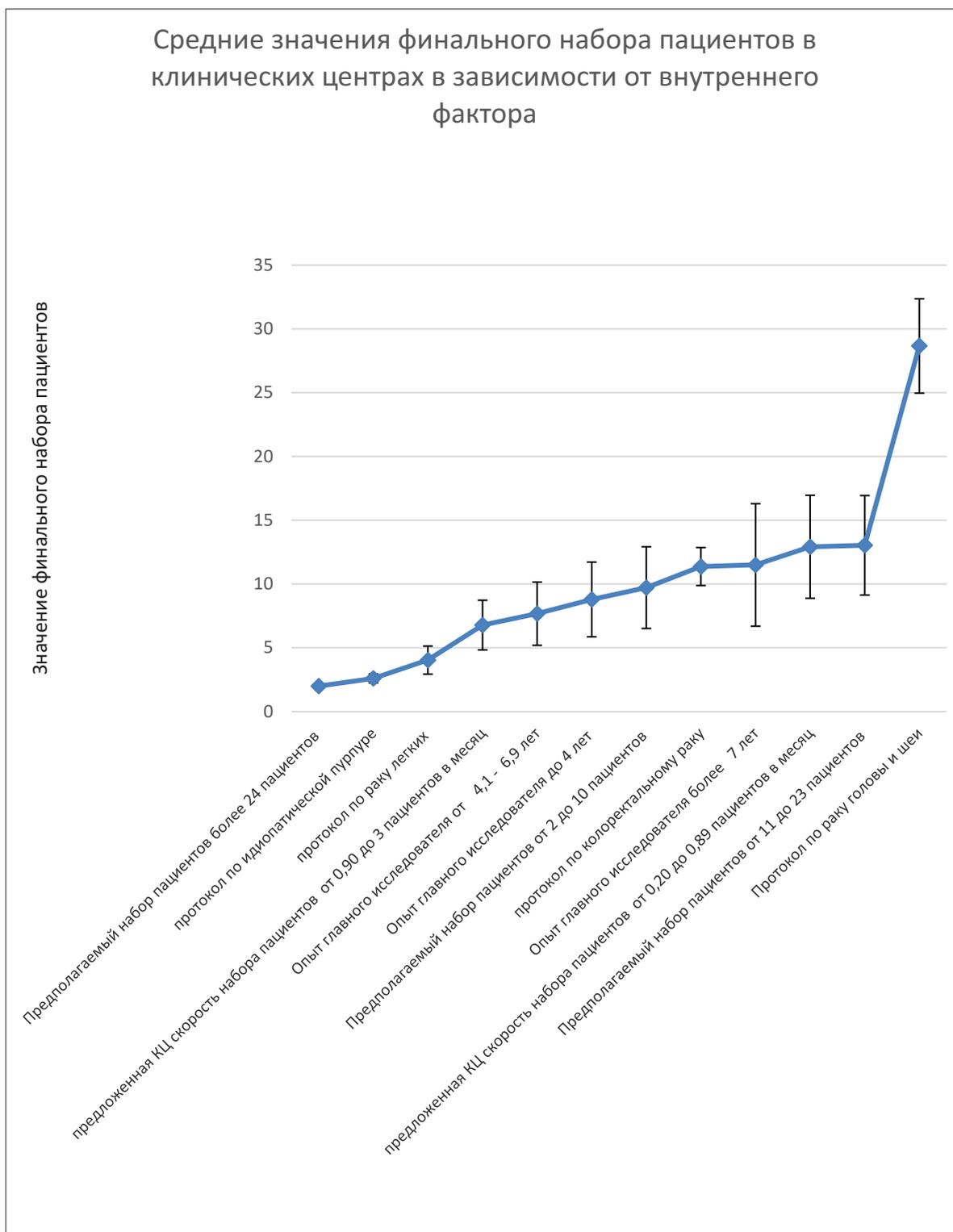
Таблица 10

Статистические значения параметров и показателей в зависимости от распространённости заболеваемости в регионе локализации КЦ

Table 10

Statistical values of parameters and indicators depending on the prevalence of morbidity in the region of CC localization

№	Параметр, P-значение	Распространённость заболеваемости, Хм		
		1 — до 200 человек в регионе локализации КЦ N=32	2—200–1000 N=22	3 — более 1000 N=26
1	2	3	4	5
1	ТИП САЙТА ПО НАБОРУ ПАЦИЕНТОВ	1,94±0,29	2,41±0,26	1,94±0,29
2	Время первичного ответа в днях	30,19±7,35	16,27±2,96	30,19±7,35
3	Предполагаемый набор пациентов	17,44±3	21,68±4,34	17,44±3
4	Финальный период набора пациентов в днях	#ЧИСЛО!	728,64±0,62	#ЧИСЛО!
5	Финальная скорость набора пациентов в месяц	0,27±0,11	0,6±0,18	0,27±0,11
6	Финальное количество набранных пациентов	6,94±2,95	15,64±4,73	6,94±2,95
7	Время первого скрининга в днях	42,5±15,27	63,82±18,26	42,5±15,27
8	Отношение «время первичного ответа в днях / предполагаемый набор пациентов»	2±0,51	1,26±0,31	2±0,51
9	Отношение «время первого скрининга в днях / время первичного ответа в днях»	3,02±1,47	6,47±1,98	3,02±1,47



**Рис. 1.** Средние значения финального набора пациентов в клинических центрах в зависимости от внутреннего фактора  
**Fig. 1.** Average values of the final set of patients in clinical centers depending on the internal factor



**Рис. 2.** Средние значения финального набора пациентов в клинических центрах в зависимости от внешнего фактора  
**Fig. 2.** Average values of the final set of patients in clinical centers depending on the external factor

## Обсуждение / Discussion

По данным литературы, нет единой классификации факторов, и большинство авторов перечисляют изученные факторы и их влияние на различные области клинических исследований от набора пациентов до безопасности препарата (Berenson A, 2005, Hawthorne F, 2004, Bachenheimer J, 2017) [6, 7, 8] или на неудачу всего исследования (Fogel D, 2018) [2]. Некоторые авторы (Kibby M, 2011) [9] классифицируют по связи со спонсором — зависимые от спонсора факторы и независимые, другие авторы (Terheyden, J et al., 2021) [10] по времени воздействия фактора во время проведения клинического исследования. Мы классифицировали факторы исходя из структурной единицы, которая участвует в клиническом исследовании, — сайта, на внешние по отношению к сайту факторы и внутренние, что может быть сопоставимо с похожей классификацией Wolf L (2007) [11] на макро- и микровлияние, с разницей, что автор вкладывает силу воздействия фактора. Более детализированную классификацию предложила Croke G (1979) [12], но автор не выявила влияния на набор пациентов факторов таких, как опыт исследователей в клинических исследованиях, заболеваемость нозологией протокола и скорость набора пациентов в месяц. Наши данные показывают, что большой набор пациентов выявлен в протоколе по раку головы и шеи и наименьший набор по идиопатической пурпуре с доверительным интервалом (CI) в 95 %. Из внешних факторов нами выявлено, что набор пациентов значительно выше в некоторых локациях (Белоруссия) и ниже при плотности проживания менее 2000 человек на кв. км с доверительным интервалом в 95 %. Похожие исследования, связанные с расстояниями до клинического центра и возможностью визитов пациентов в центр, опубликовал Yen W (2013) [13]: если расстояние требует траты времени больше 30 минут, то пациенты от-

казываются от исследования. Авторы (Rutger M et al., 2017) [3] используют различные статистические методики для изучения факторов и набора пациентов, в частности методику LASSO. Изученные нами факторы и изменения значения финального набора пациентов также требуют дальнейшего изучения с расширенными параметрами и показателями и расширением списка факторов с использованием соответствующих статистических специальных подходов.

## Ограничения исследования / Study limitation

Исследование имеет слабую сторону в терминологии как классификации факторов, так и параметров и показателей, так как в настоящее время по теме исследования терминология неустоявшаяся в литературе.

## Заключение / Conclusion

Классификация факторов, влияющих на набор пациентов в клинических исследованиях, многообразна, и мы предложили свою, в рамках которой рассмотрели изменения параметров и показателей в зависимости от влияния внутренних и внешних факторов.

**Благодарности.** Выражает благодарность рецензентам статьи.

**Acknowledgments.** Expresses gratitude to the reviewers of the article.

**Конфликт интересов.** Отсутствует.

**Conflict of interest.** Absent.

**Участие авторов.** Милованов С. С. полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

**Participation of authors.** Milovanov SS — fully and single-handedly developed the models, analyzed and interpreted the results, and wrote the text.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ  
ABOUT THE AUTHORS

Милованов Святослав Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

к. м. н., независимый исследователь, ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Россия

Milovanov Svyatoslav S.

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

Cand. Sci. (Med.), independent researcher, Sole entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russia

## Список литературы / References

1. Chin Feman SP, Nguyen LT, Quilty MT, Kerr CE, Nam BH, Conboy LA, Singer JP, Park M, Lembo A, Kaptchuk TJ, Davis RB. Effectiveness of recruitment in clinical trials: An analysis of methods used in a trial for irritable bowel syndrome patients. *Contemporary Clinical Trials*. 2008;29(2):241–51. doi: 10.1016/j.cct.2007.08.004
2. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11:156–64. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001
3. van den Bora RM, Grobbee DE, Oostermana BJ, Vaessena PWJ, Roes KCB. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;7:208–16. doi: 10.1016/j.conctc.2017.07.004
4. Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25(5 Pt 2):681–4. doi: 10.1002/cpt1979255part2681
5. Yang E, O'Donovan C, Phillips J, Atkinson L, Ghosh K, Agrafiotis DK. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;9:108–14. doi: 10.1016/j.conctc.2018.01.005
6. Berenson A (2005, November 14). Big drug makers see sales decline with their image. *New York Times*. Retrieved March 18, 2006. Available at: <http://www.nytimes.com>. Accessed November 03, 2022.
7. Hawthorne F (2004, December). How big pharma blew it: bad choices and PR gaffes have finally caught up with the drug industry. *The Chief Executive*. Retrieved March 18, 2006. Available at: <https://www.thefreelibrary.com/How+Big+Pharma+blew+it%3a+bad+choices+and+PR+gaffes+have+finally+caught+u...-a0126397385>. Accessed October 07, 2022.
8. Bachenheimer JF, Brescia BA. Reinventing Patient Recruitment Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success. Gower Publishing, Ltd., 2007.
9. Kibby M. Patient recruitment feasibility. *Applied Clinical Trials*. 2011;20(6):80–7.
10. Terheyden JH, Behning C, Lüning A, et al. Challenges, facilitators and barriers to screening study participants in early disease stages-experience from the MACUSTAR study. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(54). doi: 10.1186/s12874-021-01243-8
11. Wolf L. Expanding good recruitment practice. *Journal of GXP compliance*. 2007 Jan;36–49.
12. Croke G. Recruitment for the National Cooperative Gallstone Study. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25(5, part 2):691–4. doi: 10.1002/cpt1979255part2691
13. Yen W. How long and how far do adults travel and will adults travel for primary care? Washington State Office of Financial Management; 2013. Research Brief No. 70. Available at: <https://www.ofm.wa.gov/sites/default/files/public/legacy/researchbriefs/2013/brief070.pdf>. Accessed October 07, 2022.

# Оптимизация расходов на лабораторное обеспечение в многопрофильном стационаре: возможные пути решения. Акцент на медицинскую информационную систему

Федоренко А. С.<sup>1,2</sup>, Бурбелло А. Т.<sup>1</sup>, Гайковая Л. Б.<sup>1</sup>, Оришак Е. А.<sup>1</sup>, Латария Э. Л.<sup>1</sup>, Гранатович О. В.<sup>1</sup>, Покладова М. В.<sup>1</sup>, Коростелева М. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

**Аннотация.** *Актуальность.* В связи с постоянным совершенствованием технической базы по проведению лабораторных исследований повсеместно возрастает и количество лабораторных тестов, как необходимых для пациента, так и второстепенных, что не может не отражаться на финансовых затратах на лабораторное обеспечение медицинской организации. Рост расходов требует поиска различных путей по оптимизации затрат. Учитывая повсеместное внедрение медицинских и лабораторных информационных систем, требуется разработка алгоритмов оптимизации лабораторных назначений и с их помощью. *Цель.* Показать возможные пути оптимизации расходов на лабораторные исследования, в том числе и с использованием интеграции медицинской информационной системы и лабораторной информационной системы. *Результаты.* В статье описаны основные возможности по оптимизации расходов на лабораторные исследования в многопрофильном стационаре, особенностью которого является территориальное удаление клинических подразделений и лабораторий. Рассмотрены основные механизмы оптимизации — адекватное соотношение централизации лабораторных исследований и децентрализации (проведение анализов на месте лечения пациента — point of care testing), создание «специализаций» для клинико-диагностических лабораторий в зависимости от профиля клинических подразделений и количества назначаемых анализов по профилю. Показан принцип внедрения в медицинскую информационную систему контроля за назначениями лабораторных исследований. Произведена экономическая оценка результатов интеграции медицинской информационной системы и лабораторной информационной системы. *Заключение.* Совместное использование всех существующих методов оптимизации расходов на лабораторную службу позволит снизить финансовые затраты на лабораторное обеспечение с сохранением качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** управление лабораторными назначениями; минимальный интервал для повторного назначения теста; оптимизация расходов на лабораторию

## Для цитирования:

Федоренко А. С., Бурбелло А. Т., Гайковая Л. Б., Оришак Е. А., Латария Э. Л., Гранатович О. В., Покладова М. В., Коростелева М. А. Оптимизация расходов на лабораторное обеспечение в многопрофильном стационаре: возможные пути решения. Акцент на медицинскую информационную систему. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):24–37. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-24-37>

Поступила: 01 ноября 2022 г. Принята: 18 ноября 2022 г. Опубликовано: 20 декабря 2022 г.

## Optimization of laboratory support costs in a multidisciplinary hospital: possible solutions. Emphasis on the medical information system

Fedorenko AS<sup>1,2</sup>, Burbello AT<sup>1</sup>, Gaikova LB<sup>1</sup>, Orishak EA<sup>1</sup>, Lataria EL<sup>1</sup>, Granatovich OV<sup>1</sup>, Pokladova MV<sup>1</sup>, Korosteleva MA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Northern State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

**Abstract.** *Relevance.* Due to the constant improvement of the technical base for laboratory research, the number of laboratory tests, both necessary for the patient and secondary, is increasing everywhere, which cannot but affect the financial costs of laboratory support for a medical organization. The growth of costs requires the search for various ways to optimize costs. Given the widespread introduction of medical and laboratory information systems, it is necessary to develop algorithms for optimizing laboratory appointments and with their help. *Goal.* To show possible ways to optimize the costs of laboratory research, including using the integration of a medical information system and a laboratory information system. *Results.* The article describes the main possibilities for optimizing the costs of laboratory research in a multidisciplinary hospital, the feature of which is the territorial

removal of clinical units and laboratories. The main optimization mechanisms are considered — an adequate ratio of centralization of laboratory research and decentralization (conducting analyzes at the patient's treatment site — point of care testing), the creation of "specializations" for clinical diagnostic laboratories, depending on the profile of clinical units and the number of prescribed analyzes by profile. The principle of introduction into the medical information system of control over the appointments of laboratory tests is shown. The economic evaluation of the results of the integration of the medical information system and the laboratory information system was carried out. *Conclusion.* The joint use of all existing methods of optimizing laboratory service costs will reduce the financial costs of laboratory support while maintaining the quality of medical care.

**Keywords:** management of laboratory assignments; minimum interval for re-assignment of the test; optimization of laboratory costs

**For citations:**

Fedorenko AS, Burbello AT, Gaikova LB, Orishak EA, Lataria EL, Granatovich OV, Pokladova MV, Korosteleva MA. Optimization of laboratory support costs in a multidisciplinary hospital: possible solutions. Emphasis on the medical information system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(4):24–37. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-24-37>

**Received:** November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

## Введение / Introduction

Необходимость в повышении качества медицинской помощи постоянно возрастает. Качественная медицинская помощь — это не только проведённое лечение, но и обязательное диагностическое обследование, включающее различные лабораторные исследования. В клинических рекомендациях, протоколах и стандартах лечения пациента большое внимание уделяется клинико-лабораторным исследованиям, наряду с лекарственной терапией. Клинико-лабораторные исследования необходимы не только для постановки диагноза, но также для мониторинга состояния пациента и оценки эффективности/безопасности проводимой лекарственной терапии. Именно изменения лабораторных показателей позволяют оценить адекватность подобранной терапии и своевременно диагностировать развитие нежелательных побочных реакций и/или передозировки. Оценка качества медицинской помощи, проводимая на основании приказа МЗ № 203н от 10.05.2017 «О критериях качества медицинской помощи» для многих нозологий, кроме выполнения инструментальных исследований и назначения определённых групп медикаментов, включает и проведение лабораторных методов диагностики. Таким образом, роль лабораторной медицины в диагностике и лечении пациента постоянно возрастает, при этом прямо пропорционально увеличиваются и расходы медицинской организации (МО). Именно поэтому вопрос оптимизации расходов на лабораторную диагностику является таким актуальным. Каждая МО решает этот вопрос различными методами в зависимости от профиля клиник, финансирования и др. Однако при оптимизации затрат на расходные материалы и лабораторную диагностику не стоит забывать о качестве медицинской помощи.

Одним из методов экономии МО на лабораторном обеспечении является закрытие собственных отделений лабораторной диагностики и передача лабораторных исследований сторонним организациям — аутсорсинг.

Передача лабораторных исследований на аутсорсинг выгодна в тех случаях, когда экономически нецелесообразно организовывать проведение дорогостоящих, но редко назначаемых анализов в существующих лабораториях МО или создавать новые лаборатории для небольших МО с малым количеством исследований.

Однако если задумываться о лабораторной диагностике как критерии качества оказываемой медицинской помощи, то доступность самих лабораторных исследований, время их выполнения и получения результатов не должны страдать.

С точки зрения организатора здравоохранения причины повышения расходов на лабораторную службу следует разделить на 2 группы. Первая группа расходов связана с повышением себестоимости анализов из-за стоимости реактивов, которая зависит от курса доллара, невозможности импортозамещения реактивов на анализаторы «закрытого» типа и др.; вторая группа связана с непосредственным повышением количества выполняемых лабораторных тестов, назначаемых врачами клинических подразделений.

Рост количества выполняемых тестов следует оценивать с двух сторон: с одной стороны, увеличения количества обоснованных назначений клиницистами лабораторных тестов согласно клиническим рекомендациям, стандартам/протоколам лечения, а с другой стороны, необоснованных по различным причинам. Так, лабораторные тесты могут не входить в соответствующий стандарт оказания медицинской помощи, не применяются при определённых клинических ситуациях или назначаются согласно предубеждениям врача-клинициста [1].

Таким образом, стандарты, клинические рекомендации способствуют адекватному назначению диагностических исследований, но с другой стороны — «перестраховочная» медицина и коллегиальность принятия решений поощряют их избыточное применение.

Избыточные назначения могут стать причиной забора большего объёма образца крови и других биоматериалов, чем необходимо [2]. При этом увеличивается

вероятность получения ложноположительных результатов, которые в свою очередь могут стать причиной неправильных диагнозов, увеличения стоимости лечения и количества побочных эффектов из-за необоснованных дополнительных вмешательств [2]. В то же время недостаточное обследование может стать причиной осложнений, связанных с несвоевременным или неустановленным диагнозом и последующим избыточным назначением диагностических тестов. Согласно данным *Ming Zhi et al.* (2013), общая частота неадекватных назначений в период 1997—2012 гг. составила 20,6 % [2], в России такая официальная статистика отсутствует, однако, по данным отдельных авторов, предполагается, что около 40 % назначений выполняются повторно при переходе пациента между медицинскими организациями [3].

Затраты на лекарственное обеспечение и клиничко-лабораторные исследования определяются тарифным соглашением регионов и зависят от клиничко-статистической группы заболеваний, сложности лечения пациента и общей затратноёмкости, но при анализе программы госгарантий оказания медицинской помощи не обнаружено ни одной клиничко-статистической группы (КСГ) для стационара, где лабораторное исследование было бы тарифообразующей услугой. Однако могут быть и региональные отличия в тарифах, например генеральное тарифное соглашение г. Санкт-Петербурга, редакция 2022 года в своём составе имеет тариф «МИКОЛОГИЯ\_Дифференциальная диагностика микотических заболеваний» [4], который предполагает выполнение лабораторных исследований на плесневые грибы, в том числе определение галактаманана в крови. Соответственно, в подавляющем большинстве случаев все выполняемые исследования входят в тариф лечения. Поэтому, следуя основным принципам клиничко-экономического анализа и концепции упущенных возможностей, главное — это понимание, что деньги, затраченные на нецелесообразные лабораторные исследования, могли быть потрачены на иные цели, более востребованные для конкретной медицинской организации. По данным *Лудуповой Е. Б. и соавт.*, на закупку расходных материалов и реактивов лаборатории уходит около 5 % затрат МО [5]. Кажущийся небольшой процент затрат на лабораторию обманчив, если вновь вернуться к концепции упущенных возможностей и понимаю, что часть затрат ещё и нецелесообразна, а значит, рационализация объёмов выполняемых лабораторных исследований, а следовательно, и финансовых затрат становится очень актуальной для финансового планирования в медицинской организации.

**Цель / Goal:** показать возможные пути оптимизации расходов на лабораторные исследования, в том числе и с использованием интеграции медицинской информационной системы и лабораторной информационной системы.

## Материалы и методы / Materials and methods

Работа была выполнена на базе клиник Университета (клиника им. Петра Великого, клиника им. Э. Э. Эйхвальда, медико-профилактический центр, микологическая клиника). Клиники оказывают многопрофильную медицинскую помощь в стационарных условиях, в том числе высокотехнологичную, рассчитаны на 875 коек, клиники территориально отдалены друг от друга, в своём составе имеют 27 клинических подразделений различного профиля (терапия, гастроэнтерология, пульмонология, аллергология и иммунология, кардиология, кардиохирургия, сердечно-сосудистая хирургия, торакальная хирургия, общая хирургия, терапия, нефрология, эндокринология, урология, гинекология, травматология и ортопедия, оториноларингология, офтальмология, дерматология, микология), 7 отделений реанимаций и интенсивной терапии, 2 отделения гемодиализа. Для обеспечения лабораторных исследований имеются 2 клиничко-диагностические лаборатории, включающие экспресс-лаборатории (центральная клиничко-диагностическая лаборатория (ЦКДЛ) и отделение клинической лабораторной диагностики (ОКЛД)) и 2 бактериологические лаборатории. Необходимость в нескольких однонаправленных лабораториях обусловлена территориальной удалённостью клинических подразделений.

## Результаты и их обсуждение / Results and their discussion

Одним из основных механизмов оптимизации расходов на лабораторную службу является централизация лабораторий и лабораторных исследований, которая была проведена на базе многопрофильного стационара и доказала свою эффективность.

### 1. Централизация лабораторий и лабораторных исследований.

Централизация проводилась в несколько этапов:

- 1) Перенос клиничко-биохимических исследований из лаборатории микологической клиники ЦКДЛ. За счёт использования анализаторов с высокой производительностью, было достигнуто снижение затрат на закупку реактивов на дублирующие анализаторы, а также калибраторов и контрольных материалов.
- 2) Расширение перечня некоторых видов лабораторных исследований («специализаций») в зависимости от профиля клиники. Например, в ЦКДЛ проводится расширенная коагулограмма и молекулярно-генетические исследования по диагностике тромбофилий и фолатного цикла, так как она территориально расположена ближе к хирургическим клиникам, кардиологическим отделениям и ОРИТ, где эти анализы более востребованы. Тогда как в ОКЛД проводится расширен-

ная аутоиммунная диагностика системных заболеваний в связи с территориальной близостью ревматологического отделения.

- 3) Объединение двух экспресс-лабораторий в одну (на базе клиники Петра Великого). При этом были сокращены расходы на закупку реактивов, техническое обслуживание дублирующего лабораторного оборудования, изменено штатное расписание в дневное время [6].
  - 4) Рациональное распределение выполнения тестов на имеющемся лабораторном оборудовании (проведение наиболее востребованных анализов на анализаторах, использующих менее дорогие реактивы).
  - 5) Приобретение однотипного лабораторного оборудования для улучшения сопоставления результатов анализов с разных клинических площадок и при необходимости замены наборов реактивов, если в какой-либо из лабораторий возник дефицит реактивов.
2. Реализация принципа “point of care testing” (анализ по месту лечения).

Учитывая территориальное удаление 7 ОРИТ от экспресс-лаборатории в клинике Петра Великого, был реализован принцип point of care testing (РОСТ), когда анализаторы газов и электролитов были расположены у постели больного, т.е. в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Перед принятием такого решения была проведена подготовительная работа по анализу нарушений преаналитического этапа, по оценке эффективности работы различных портативных газовых анализаторов и сопоставлению результатов с центральной клиничко-диагностической лабораторией. Важным условием получения качественного результата газов крови является организация быстрой доставки биоматериала от больного в экспресс-лабораторию. В условиях территориальной удалённости экспресс-лаборатории и отделений реанимации и интенсивной терапии в исследовании на газовый состав крови было выявлено большое количество повторных назначений, обусловленное «недоверием» врачей к качеству результата, так как сроки транспортировки, предусмотренные ГОСТом 53079.4—2008, не соблюдались [7].

В дальнейшем были сопоставлены по эффективности различные виды портативных анализаторов газов и электролитов и выбраны для установки в отделениях реанимации и интенсивной терапии картриджные анализаторы, имеющие удалённый доступ для наблюдения работы приборов из лаборатории.

Удалённый доступ позволяет сотрудникам центральной лаборатории по локальной сети в режиме online следить за работой анализатора, контролировать количество тестов в картридже и своевременно менять его, управлять качеством — фиксировать ошибки медперсонала и проводить обучение, распечатывать результаты анализов и др. Внедрение газовых анализаторов в ЛИС

и интеграция с МИС позволяет получать результаты в электронном виде, проводить списание реактивов.

Использование этого принципа РОСТ привело к снижению средней себестоимости одного исследования газов и электролитов, выполненного в ОРИТ на портативном анализаторе и в экспресс-лаборатории, стоимость снизилась с 410 рублей до 373 рублей, а в некоторых ОРИТ, где наиболее широко используются портативные газовые анализаторы, — в 1,5 раза.

3. Управление лабораторными назначениями, направленное на обеспечение доступности исследований, обладающих медицинской ценностью, и исключение тестов, которые назначаются в неправильное время, с неправильной частотой и/или для пациентов с несоответствующим диагнозом.

Назначение на выполнение лабораторных исследований делает врач-клиницист, лаборатория же выполняет данное исследование, при наличии правильно оформленного направления и пригодного для анализа биологического материала. Поэтому для оптимизации количества выполняемых анализов, а следовательно, и уменьшения финансовых затрат нами был начат поиск возможностей для уменьшения количества заявок на исследования от клинических подразделений.

Для каждого параклинического подразделения, и лаборатории в частности, немаловажное значение имеет работа с клиническими подразделениями, путём информирования врачей клинических подразделений о введении новых эффективных методик, например определения концентрации лекарственных препаратов с узким терапевтическим интервалом (теофиллин, дигоксин и пр.), или исследования выделенной микрофлоры на механизмы резистентности (определение карбапенемаз с помощью ПЦР-диагностики), или наоборот — нецелесообразности использования определённых лабораторных маркеров. Такая информационная работа с клиническими подразделениями, как с заведующими, так и с врачами отделений, проводится обычно в формате распространения информационных писем, коллегиальных обсуждений, однако результат такой работы даже если способствует уменьшению заявок в лабораторию, но на короткий промежуток времени. Поэтому даже постоянное проведение таких информационных встреч на каждом подразделении недостаточно эффективно (занимает много времени и приносит небольшой результат). Таким образом, для управления лабораторными назначениями нами было принято решение о необходимости интеграции лабораторной информационной системы и медицинской информационной системы. Медицинская информационная система (МИС) позволяет внедрить основные принципы бережливого производства (ликвидация деятельности, не создающей ценности) без дополнительных затрат времени на дополнительные разъяснения. На рисунке 1 представлена схема преобразования интеграции ЛИС и МИС с внедрением принципов управления назначениями.



**Рис. 1.** Схема внедрения в медицинскую информационную систему управления лабораторными назначениями  
**Fig. 1.** Scheme of introduction into the medical information system of laboratory appointment management

На представленной схеме видно, что врачи клинических подразделений могут назначать лабораторные исследования только с помощью медицинской информационной системы. Врачебные назначения выгружаются в лабораторную информационную систему (ЛИС), которая интегрирована с МИС стационара. Одним из факторов дублирования лабораторных назначений часто является назначение конкретному пациенту одних и тех же показателей (например, при его переводе между отделениями, когда направление на анализ было создано в одном отделении, а результат (бумажная версия) во втором ещё не получен, или назначение плановым пациентам при поступлении полного перечня лабораторных исследований, хотя они были выполнены до госпитализации). В целях оптимизации расходов на лабораторное обеспечение в МИС были внедрены определённые критерии, при которых МИС могла предупредить врача о нецелесообразности назначений того или иного анализа или установить запрет на его выполнение (если это не противоречило клинической ситуации).

Внедрение алгоритма управления лабораторными назначениями с использованием ЛИС и МИС заняло 2 года и состояло из нескольких этапов, первые два этапа были полностью автоматизированы и заключались в настройке системы уведомлений в МИС о назначении определённых исследований, третий этап осуществлён в полуавтоматическом режиме. Стоит отметить, что в МИС при внедрении алгоритма управления назначениями возможно предусмотреть два

основных сценария: «предупреждение» и «запрет». Предупреждение в МИС означает, что при срабатывании подходящих условий (вид пациента, вид анализа, срок назначения анализа) на экран выводится информационное сообщение, которое предупреждает врача, сделавшего назначение, о том, что исследование не целесообразно, однако окончательный выбор (подтверждение необходимости выполнения или отказ от выполнения исследования) за врачом-клиницистом. Запрет в МИС подразумевает полную невозможность назначить исследование при срабатывании запрограммированных условий, однако МИС выводит информационное сообщение с причиной такого запрета. При этом, при наличии оснований, врач клинического подразделения может обратиться напрямую в лабораторию, чтобы выполнить исследование, если это потребовала клиническая ситуация, вне запретов и предупреждений.

Первый этап. Предупреждения о назначении плановым пациентам исследований, входящих в перечень обязательных для госпитализации в течение первых двух суток от поступления. Для внедрения критериев срабатывания предупреждений по назначению анализов плановым пациентам в медицинскую информационную систему был отобран перечень исследований, результаты которых должны быть обязательно представлены пациентами при плановом поступлении в стационар. Перечень клинко-диагностических исследований, необходимых для плановой госпитализации, составлен для каждого профиля медицинской

помощи, оказываемой в клиниках, согласно стандартам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям, согласован с клиническими подразделениями и утверждён главным врачом. Далее программистами медицинской информационной системы была выполнена доработка МИС на предмет возможности введения условий формирования предупреждения для врача-клинициста. После апробирования механизма реализации предупреждений, в МИС были внесены данные по всем исследованиям, которые должны быть представлены пациентом при плановой госпитализации. При разработке первого этапа оптимизации лабораторных назначений было принято решение не устанавливать запреты, а только предупреждения в МИС. Во-первых, это связано с нововведениями для врачей в МИС, во-вторых, с невозможностью предсказать изменчивость клинической ситуации даже для плановых пациентов. Впоследствии, по мере внедрения и ознакомления клинических подразделений с данным алгоритмом управления назначениями, были введены и запреты. Например, для некоторых показателей, определённых санитарными правилами и составляющих эпидемиологическую безопасность (пример: исследование на гепатиты и сифилис — для пациентов, поступающих в плановом порядке), установлен запрет, т.к. пациент, поступающий на плановое оперативное вмешательство, уже должен быть обследован на наличие данных инфекционных заболеваний. При срабатывании в МИС системы предупреждения, перед врачом появляется выбор — назначать данное исследование или отказаться от его выполнения. Если врач отменит назначенное исследование, то предупреждение в МИС сработало и не допустило избыточного назначения определённого анализа. Если предупреждение было проигнорировано и врач решил выполнить исследова-

ние, то медицинская информационная система данный факт назначения занесёт в отчёт, который позволяет отслеживать ситуацию более детально, на основе получаемых данных разрабатывать административные решения. Если такое игнорирование предупреждений становится систематическим, то отделения представляют обоснование такого назначения главному врачу или его заместителям и решается вопрос об установлении запретов вместо предупреждений. Предупреждение на назначение исследований из перечня обязательных при госпитализации для плановых пациентов срабатывает в медицинской информационной системе только в первые 2 суток после госпитализации, т.к. в дальнейшем пациенту будет назначено лечение врачом в соответствии с заболеванием или выполнено оперативное вмешательство, и потому на третьи сутки госпитализации назначение исследований лечащим врачом обосновано состоянием пациента и никаких предупреждений в МИС врач не получает.

При внедрении системы контроля за назначениями у плановых пациентов было принято решение о необходимости охвата не только клинико-диагностических лабораторий, но и микробиологических. Первый этап внедрения управления лабораторными назначениями был начат в 2016 году, и уже к 2017 г. удалось значительно сократить финансовые затраты, за счёт уменьшения количества исследований (табл. 1).

На рисунке 2 представлена форма предупреждения, которую видит лечащий врач в МИС, при назначении лабораторных исследований, входящих в перечень обязательных для плановой госпитализации в первые двое суток от поступления планового пациента. Данный вид предупреждения появляется для всех видов исследований, включённых в перечень обязательных для госпитализации (клинические, биохимические, серологические и пр.).

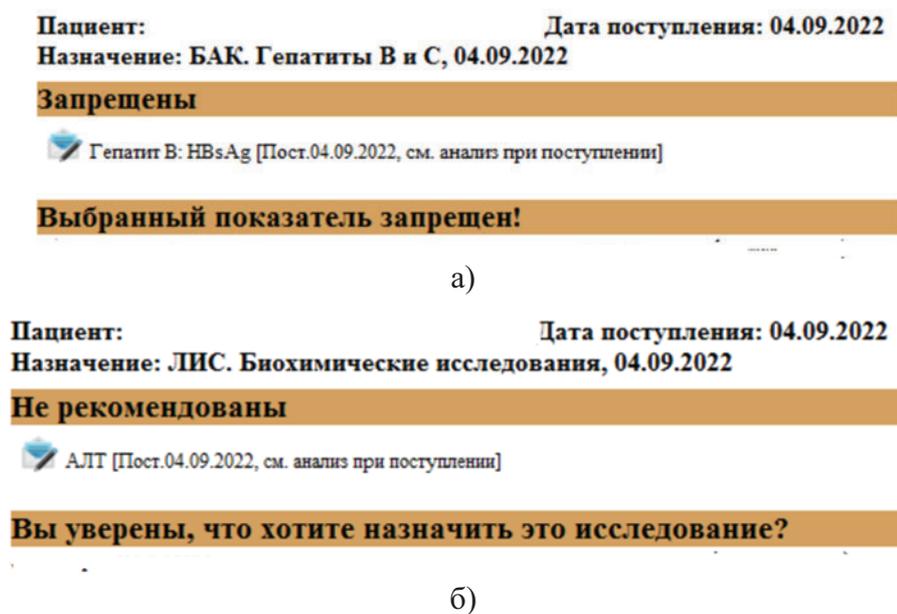
Динамика финансовых затрат и количества выполненных исследований 2016–2017 гг.

Таблица 1

Dynamics of financial costs and the number of completed studies 2016–2017

Table 1

Лаборатория	2016 год		2017 год		% изменений	
	Количество исследований	Финансовые затраты, руб.	Количество исследований	Финансовые затраты, руб.	Количество исследований	Финансовые затраты
Центральная клинико-диагностическая лаборатория	788 407	37 187 362	607 824	30 777 130	-23,0 %	-17,2 %
Отделение лабораторной диагностики микологической клиники	19 187	2 878 135	5004	600 723	-73,2 %	-79,1 %
Бактериологическая лаборатория	58 874	4 761 730	32 662	4 933 406	-44,5 %	+3,6 %



**Рис. 2.** Вид предупреждения о назначении анализов, входящих в перечень обязательных для плановой госпитализации  
 а): Предупреждение о запрете исследования, входящего в перечень обязательных при поступлении планового пациента  
 б): Предупреждение о повторе исследования, входящего в перечень обязательных при поступлении планового пациента

**Fig. 2.** Type of warning about the appointment of tests included in the list of mandatory for planned hospitalization  
 а): Warning about the prohibition of research included in the list of mandatory upon admission of a planned patient  
 б): A warning about the repetition of the study, which is included in the list of mandatory for admission of a planned patient

Второй этап. Внедрение минимальных интервалов на назначение лабораторных анализов (в режиме запретов на назначения или предупреждений для отделений). Для внедрения второго этапа управления назначениями потребовалась длительная подготовительная работа, в первую очередь изучение данных литературы. Российские рекомендации, консенсусы по клинической лабораторной диагностике не содержат информации по использованию минимальных интервалов для повторного назначения исследований. В работах ряда российских авторов, занимающихся вопросами управления лабораторными назначениями в Российской Федерации, содержатся данные, которые позволили нам определить базовые элементы для внедрения минимальных интервалов в МИС [1, 5, 10]. Минимальный интервал для повторного исследования (minimal retesting interval, minimum frequency to repeat) определяется как наименьший промежуток, через который целесообразно повторить назначение [8]. Минимальный интервал определяется на основании биологических свойств исследуемого вещества, аналитических характеристик теста и клинической ситуации, в которой используется данный лабораторный тест [1].

В первую очередь необходимо было определить минимальные интервалы для всех используемых лабораторных тестов. Для этих целей нами были проанализированы данные рекомендаций по лабораторной диагностике разных стран [8, 9].

На основании проведённого анализа литературы клиническими фармакологами совместно с врачами клинической лабораторной диагностики был составлен предварительный перечень минимальных интервалов, который был представлен для обсуждения мультидисциплинарной комиссии, включающей в себя ведущих специалистов различных профилей нашей медицинской организации. По каждому параметру мультидисциплинарная комиссия оценивала представленные данные по критерию «исполнимость в условиях реальной клинической практики». Таким образом, несмотря на зарубежные рекомендации, для некоторых лабораторных показателей минимальные интервалы были несколько видоизменены для конкретной медицинской организации и сложившейся клинической практики. На втором этапе управления назначениями, с внедрением минимальных интервалов, мультидисциплинарная комиссия принимала решение о возможности установки для каждого лабораторного теста различных типов сценария реагирования МИС: «предупреждение» и/или «запрет». Так, для отделений реанимации и интенсивной терапии были исключены запреты по минимальным интервалам и оставлены только предупреждения; тогда как для других отделений на определённые лабораторные тесты были установлены запреты, особенно на лабораторные тесты, отсутствие результатов на которые не приводит к жизнеугрожающим ситуациям (необходимость выполнения здесь и сейчас).

Например, исследование гликированного гемоглобина, минимальный интервал для повторного назначения составляет 90 дней. Если врач отделения попытается сделать назначение ранее, чем истечёт срок действия минимального интервала, — МИС выдаст запрет. При этом медицинская информационная система сравнивает результаты полученного анализа на каждом из клинических подразделений и по различным источникам финансирования. Например, пациент А выполнил исследование гликированного гемоглобина 1 апреля 2018 года на платной основе, а 13 мая 2018 г. он поступает в плановом порядке на отделение, где при попытке назначить данное исследование по ОМС — медицинская информационная система выдаст запрет на назначение. При клинической необходимости назначения лабораторного теста вне минимальных интервалов требуется дополнительное согласование с лабораторией. МИС также проводит проверку минимальных интервалов, выраженных в часах, например аланинаминотрансфераза, для которой установлен минимальный интервал 24 часа для отделений реанимации и 48 часов для других подразделений. Если клиническое отделение назначит исследование уровня аланинаминотрансферазы через 24 часа от момента выполнения первичного анализа, МИС выдаёт запрет. Пример визуализации запрета для отделений

превышения минимального интервала для повторного назначения и предупреждений для реанимации представлен на рисунке 3. Так, на рисунке видно, что отделение уже выполняло исследование уровня АЛТ 17.09.2018, поэтому при попытке назначить исследование 18.09.2018 МИС выдаёт запрет (для отделений для повторного назначения должно пройти не менее 48 часов). Для отделений реанимации минимальный интервал 24 часа, поэтому МИС срабатывает, только если повторное назначение будет создано ранее указанного срока и только в режиме предупреждений; т.е. если клиническая необходимость в назначении вне минимального интервала существует, то МИС не создаст препятствий для такого назначения для отделений реанимации и интенсивной терапии.

Так же как и для первого этапа управления назначениями, в МИС была разработана форма отчёта по контролю за назначениями по минимальным интервалам. Медицинская информационная система учитывает информацию обо всех реализованных предупреждениях или запретах, которые в итоге не привели к назначению исследования, так как врач отказался от выполнения исследования благодаря выведенному предупреждению/запрету по минимальному интервалу. Расчёт в отказах проводится не по количеству лабораторных тестов (например, трансаминаза, би-

**Пациент:** \_\_\_\_\_ **Дата поступления:** 16.09.2018  
**Назначение:** ЛИС. Биохимические исследования, 18.09.2018

### Запрещены

 АЛТ [Назн.17.09.2018]

### Выбранный показатель запрещен!

а)

**Пациент:** \_\_\_\_\_ **Дата поступления:** 13.09.2018  
**Назначение:** ЛИС. Биохимические исследования, 17.09.2018

### Не рекомендованы

 АЛТ [Назн.17.09.2018]

### Вы уверены, что хотите назначить это исследование?

б)

**Рис. 3.** Формы предупреждений в медицинской информационной системе, реализованные для работы «минимальных интервалов для повторных назначений»

а): Запрет назначения

б): Предупреждение о нарушении минимального интервала для повторного назначения

**Fig. 3.** Forms of warnings in the medical information system implemented for the operation of “minimum interval for repeated appointments”

a): Prohibition of appointment

b): Warning about exceeding the minimum interval for reappointment

лирубин, щелочная фосфатаза), а по количеству пациентов, у которых не было выполнено исследование благодаря работе системы предупреждений, даже если у одного пациента не было выполнено несколько лабораторных тестов.

В нашей МО, после внедрения системы предупреждений по минимальным интервалам, в первую неделю число отказов врачей на определённые исследования, по данным МИС, составило 78 человек. После активной работы врачей отделений с новой системой предупреждений количество «отказов» на исследование, выданных МИС за неделю, снизилось с 78 до 13, и таким образом было достигнуто определённое плато, которое так и поддерживается благодаря МИС. Полностью свести до нуля наличие «отказов МИС на исследование» невозможно, одна из причин — человеческий фактор (смена персонала (поступление нового сотрудника и/или клинических ординаторов)).

Регулярно проводится анализ данных о случаях, когда врач проигнорировал предупреждение и назна-

чил исследование. Цель таких анализов — выяснить причину и провести перенастройку сценария реагирования медицинской информационной системы. Например, перевести предупреждение в запрет или, наоборот, запрет в предупреждение, для отдельных подразделений. Так, для определения уровня свободных гормонов щитовидной железы установлен минимальный интервал для повторного назначения — 28 дней, но для отделения эндокринологии необходимо было ввести исключения, например повторное исследование, но только при лечении токсического зоба.

В таблице 2 приведён неполный перечень установленных минимальных интервалов для повторного назначения, который используется в медицинской организации, в том числе для серологических, бактериологических исследований. При клинической необходимости (обоснованной) возможно повторное назначение требуемого анализа вне минимальных интервалов. При этом врач обращается непосредственно в лабораторию.

Таблица 2

**Перечень установленных минимальных интервалов для повторного назначения исследований (на примере биохимических и микробиологических исследований)**

Table 2

**List of established minimum intervals for re-appointment of studies (using the example of biochemical and microbiological studies)**

Наименование исследования	Актуальный период повторного назначения	Примечания
Биохимический анализ крови		
АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ	48 часов — для отделений 24 часа для реанимаций	
Креатинин	24 часа Для отделений гемодиализа, для ежемесячной оценки качества диализа — 4 часа	При остром почечном повреждении — 12 часов
НЖСС, ОЖСС, ферритин, трансферрин	28 дней	Ферритин — 24 часа (только отделение гематологии)
Иммунохимические исследования		
СРБ	48 часов — для реанимаций 72 часа — для отделений	
Гомоцистеин	14 дней	
ПСА (общий)	42 дня	Только для скрининга Для мониторинга — 9–180 дней
Микробиологические исследования		
Исследование на токсины к <i>Cl difficile</i>	3 дня	Обусловлено средними сроками выдачи ответа и сроками санации
Гепатит В, С	1 месяц	
Гепатит А	Без ограничений (по эпид. показаниям)	
Серодиагностика сифилиса	7 дней	Обусловлено сроками антителиобразования

Третий этап. Внедрение мониторинга назначений на основании установленных диагнозов (как основного, так и сопутствующих), выполненных оперативных вмешательств, имеющих клинико-лабораторных данных непосредственно в МИС. Данный вид мониторинга получил название «непрофильность назначений», автоматизировать данный этап не представляется возможным, т.к. предсказать всевозможные ситуации, когда потребуется выполнение лабораторных исследований, практически нереально. Данный вид управления назначениями проводится до выполнения в лаборатории запрошенного исследования. Нами был разработан полуавтоматический режим, который представляет собой форму отчёта обо всех назначениях всех отделений, на основании данных о назначенных анализах и установленных диагнозах, даты поступления, даты и вида выполненной операции для пациентов хирургического профиля с возможностью сортировки по определённым видам исследования. Для получения дополнительной информации доступна вся информация о ранее вы-

полненных исследованиях и их результатах. При просмотре отчёта и выявлении спорных назначений — отделение получает письмо о необходимости представить обоснование для назначения анализа. Лаборатория не выполняет данное спорное назначение до получения обоснования.

Например, в таблице 3 представлена часть отчёта, в котором получена информация о планируемом исследовании у пациента уровня фолиевой кислоты и витамина В12. При оценке клинического анализа крови, признаков гиперхромной анемии не было выявлено (рис. 4). Анализ был отменён.

Обращает на себя внимание, что третий этап, в связи с его полуавтоматическим режимом, сможет оказывать своё влияние на последующие назначения на отделениях (носит обучающий характер) только при его постоянном проведении в течение всего периода работы подразделений. После реализации второго и третьего этапов управления назначениями нами также были оценены как финансовые затраты, так и количество выполняемых исследований (табл. 4).

Таблица 3

## Формат отчёта по непрофильности лабораторных назначений

Table 3

## The format of the report on the non-profile of laboratory appointments

№ мед. карты	Ф. И. О. пациента	Отделение	Назначение	Статус назначения	Диагноз	Оперативные вмешательства
****/5	И. А. И.	Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для больных хир. профиля № 2(17-1)	ЛИС. Иммунохимические исследования. Vitamin B12, фолиевая кислота	Назначено	1.Диагноз клинический (при поступлении) (Основной): (I70.8) Атеросклероз других артерий	07.11.2018. Свободная аутодермопластика перфорированным трансплантатом до 5%. 20.11.2018. Ампутация нижней конечности. 15.11.2018. Полузакрытая эндартерэктомия бедренно-подколенного сегмента выше колена

## ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Центральная Клинико-Диагностическая Лаборатория  
Экспресс-Гематологические исследованияСанкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
Тел: (812) 303-50-00

; Муж; 57

Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для больных хир. профиля № 2(17-1); Код пробы: 17100015784

ВМП

Дата забора

материала: 17.12.2018

Имя	Значение	Норм.	Ед.изм.	Имя	Значение	Норм.	Ед.изм.	Имя	Значение	Норм.	Ед.изм.
WBC	6,7	4 - 9	10 <sup>9</sup> /л	MON#	0,6	0,3 - 0,8	10 <sup>9</sup> /л	MCH	28,3	27 - 31	пг
NE%	58,8	46 - 76	%	EO #	0,1	0 - 0,2	10 <sup>9</sup> /л	MCHC	346	300 - 380	г/л
LY%	30,5	18 - 40	%	BA #	0	0 - 0,1	10 <sup>9</sup> /л	RDW	15,8*	11,5 - 14,5	%
Mon%	8,4	2 - 11	%	RBC	2,35*	4 - 5	10 <sup>12</sup> /л	PLT	324	150 - 450	10 <sup>9</sup> /л
EO%	2	0 - 5	%	HGB	66*	130 - 160	г/л	MPV	8	7,4 - 10,4	фл
BA%	0,3	0 - 1	%	HCT	0,192*	0,42 - 0,52	л/л	PCT	0,258	0,15 - 0,4	10 <sup>-2</sup> л/л
NE #	4	2 - 4,8	10 <sup>9</sup> /л	MCV	81,6	75 - 91	фл	PDW	16,4	10 - 20	%
LY#	2,1	1,3 - 2,9	10 <sup>9</sup> /л								

Рис. 4. Результат клинического анализа крови, использованный для оценки необходимости выполнения непрофильного назначения

Fig. 4. The result of a clinical blood test used to assess the need for a non-core appointment

Таблица 4

Динамика финансовых затрат и количества выполняемых исследований 2017–2018 гг.

Table 4

## Dynamics of financial costs and the number of studies performed 2017–2018

Лаборатория	2017 год		2018 год		% изменений	
	Количество исследований	Финансовые затраты, руб.	Количество исследований	Финансовые затраты, руб.	Количество исследований	Финансовые затраты
Центральная клиничко-диагностическая лаборатория	607 824	30 777 130	542 845	21 428 557	–10,7 %	–30,4 %
Отделение лабораторной диагностики микологической клиники	5004	600 723	0	0	–100 %	–100 %
Бактериологическая лаборатория	32 662	4 933 406	53 015	4 789 300	+62,3 %	–2,9 %

## Обсуждение / Discussion

Бюджеты здравоохранения в мире и в Российской Федерации постоянно сталкиваются с проблемой сокращения финансовых вложений в сочетании с повышением эффективности систем оказания медицинской помощи [8]. При этом стоит вспомнить, что эффективность (лат. effectus — исполнение, действие) определяется как способность достигать результата с наименьшими затратами времени и усилий, поэтому одним из способов управления эффективной деятельностью медицинской организации является создание системы действенного управления ресурсами [9]. Использование самого простого способа регулирования расходов на лабораторную медицину — снижения числа назначений в заказе на исследование, особенно тестов с большей стоимостью, несёт в себе опасность в ограничении в применении высокочувствительных и высокоспецифичных методов и переходе на старые методики, которые приведут к ошибкам диагностики и лечения пациентов. Наиболее целесообразным, на наш взгляд, подходом по регулированию объёма лабораторных исследований является система управления назначениями (utilization management), междисциплинарный подход, реализуемый в рамках всей организации и направленный на баланс качества, рисков и расходов в процессе предоставления медицинской помощи.

Нами также был пройден путь с попытками убеждения клинических отделений в необходимости уменьшать количество необоснованных анализов с помощью информационных писем, встреч с заведующими отделениями, врачами клинических подразделений. По нашему мнению, такое направление не имеет особой ценности, что полностью совпадает с мнением Baird? G, который считает, что призыв к «увеличению бдительности» как способу регуляции назначений имеет слабый и непродолжительный эффект, так как не опирается на заинтересованность клиницистов. Тогда как использование системы управления назна-

чениями, с вовлечением многих участников процесса (клинические подразделения, лаборатория, администрация медицинской организации, специалисты по информатизации), является наиболее эффективным и долгосрочным методом [10]. При этом использование информационных технологий для внедрения управления лабораторными назначениями позволяет оптимизировать работу медицинской организации, в части дублирования назначений, повторных назначений, исключения непрофильных назначений. Опыт внедрения управления назначениями в нашей стране пока не велик, ряд авторов описывают несколько систем управления назначениями: первая — система административного ограничения лабораторных заказов, вторая основана на свободном выборе лечащими врачами при реализации системы взаимозачётов между лабораторией и клиническими отделениями (финансовый аспект давления на клинические подразделения [10]), также внедрение минимальных интервалов для повторных назначений лабораторных исследований [1, 5]. Нами же был использован комбинированный подход, как по централизации лабораторных исследований и лабораторий, использования системы point of care testing и отдельного направления по внедрению управления лабораторными назначениями с использованием информационных технологий. Следует отметить, что затраты на внедрение контроля с помощью медицинской информационной системы окупаются достаточно быстро, за счёт истинного снижения количества как лабораторных исследований, так и финансовых затрат на расходные материалы для лабораторий различного профиля.

## Заключение / Conclusion

Все существующие методы оптимизации расходов на лабораторную службу могут быть использованы медицинскими организациями для сохранения качества медицинской помощи при снижении финансовых затрат. Наш опыт показывает, что инте-

грация медицинской информационной системы и лабораторной информационной системы позволяет реализовать принципы управления назначениями в лабораторной службе более эффективными методами. Затраты на внедрение основных принципов бережливой лаборатории, которые на первый взгляд являются достаточно высокими, в итоге позволяют сократить финансовые затраты, а также уменьшить количество необоснованных исследований, что позволяет уменьшить количество диагностических ошибок, а следовательно, улучшает качество оказываемой медицинской помощи.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Заявление об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Conflict of interest.** A statement on the absence of a conflict of interest in the preparation of this article.

**Участие авторов.** Федоренко А. С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Бурбелло А. Т. — написание текста, редактирование рукописи; Гайковская Л. Б., Оришак Е. А., Гранатович О. В. — участие в корректировке модели, редактирование рукописи; Латария Э. Л. — редактирование, финальное утверждение рукописи; Покладова М. В., Коростелева М. А. — участие в разработке модели.

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

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

#### Федоренко Анастасия Сергеевна

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: anastasiya.fedorenko@szgmu.ru

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

SPIN-код: 9708–1460

к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

#### Бурбелло Александра Тимофеевна

e-mail: at-burbello@yandex.ru

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

SPIN-код: 5890–0800

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

#### Гайковская Лариса Борисовна

e-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>

SPIN-код: 9424–1076

д. м. н., заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

#### Fedorenko Anastasiya S.

*Corresponding author*

e-mail: anastasiya.fedorenko@szgmu.ru

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

SPIN code: 9708–1460

Cand. Sci. Med., Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Clinical Pharmacology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, FSBEI HE NSMU (Arkhangelsk) MOH Russia, Arkhangelsk, Russia

#### Burbello Alexandra T.

e-mail: at-burbello@yandex.ru

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

SPIN code: 5890–0800

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

#### Gaikovaya Larisa B.

e-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>

SPIN code: 9424–1076

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory of the Peter the Great Clinic North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Оришак Елена Александровна**

e-mail: Elena.Orishak@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-4402>

SPIN-код: 7267-2428

д. м. н., доцент кафедры медицинской микробиологии, заведующая бактериологической лабораторией клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Латария Элгуджа Лаврентьевич**

e-mail: Elgudzha.Latariya@szgmu.ru

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

SPIN-код: 7376-9672

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

**Гранатович Ольга Викторовна**

e-mail: olga.granatovich@szgmu.ru

SPIN-код: 5007-7660

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

**Покладова Мария Викторовна**

e-mail: Mariya.Pokladova@szgmu.ru

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

SPIN-код: 6474-9500

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

**Коростелева Майя Алексеевна**

e-mail: Maiya.Korosteleva@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6797>

SPIN-код: 5965-5524

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

**Orishak Elena A.**

e-mail: Elena.Orishak@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-4402>

SPIN code: 7267-2428

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology, Head of the Bacteriological Laboratory of the Peter the Great Clinic North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Latariya Elguja L.**

e-mail: Elgudzha.Latariya@szgmu.ru

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

SPIN code: 7376-9672

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

**Granatovich Olga V.**

e-mail: olga.granatovich@szgmu.ru

SPIN code: 5007-7660

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

**Pokladova Maria V.**

e-mail: Mariya.Pokladova@szgmu.ru

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

SPIN code: 6474-9500

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

**Korosteleva Maya A.**

e-mail: Maiya.Korosteleva@szgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6797>

SPIN code: 5965-5524

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

## Список литературы / References

1. Клименкова О. А., Пашкова В. П., Берестовская В. С. Повторные заказы в системе управления лабораторными назначениями. *Поликлиника*. 2015;(6):79–83. [Klimenkova OA, Pashkova VP, Berestovskaya VS. Repeating requests in the laboratory utilization management. *Poliklinika*. 2015;(6):79–83. (In Russ).].
2. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The Landscape of Inappropriate Laboratory Testing: A 15-Year Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(11): e78962. doi: 10.1371/journal.pone.0078962
3. Кишкун А. А. Препятствия на пути централизации клинических лабораторных исследований. *Менеджер здравоохранения*. 2014;(11):11–26. [Kishkun AA. Obstacles on the path of centralization of clinical and laboratory investigation. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2014;(11):11–26. (In Russ).].
4. Генеральное тарифное соглашение, Санкт-Петербург, 2022. [General'noe tarifnoe soglashenie, Sankt-Peterburg, 2022. (In Russ).]. Доступно по: <https://spboms.ru/page/mo>. Ссылка активна на 17.09.2022.
5. Лудупова Е., Мункоева Д., Берестовская В. Как снизить расходы на стационар с помощью системы управления лабораторными назначениями. *Здравоохранение*. 2017;(4):80–5. [Ludupova E, Munkoeva D, Berestovskaya V. Kak snizit' raskhody na statsionar s pomoshch'yu sistemy upravleniya laboratornymi naznacheniyami. *Zdravookhranenie*. 2017;(4):80–5. (In Russ).].
6. Гайковская Л. Б., Сайганов С. А., Латария Э. Л. и др. Экономические аспекты и организация работы экспресс-лаборатории при использовании портативных газовых анализаторов в отделениях реанимации. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2019;11(1):39–46. [Gaikovaya LB, Sayganov SA, Latariya EL, et al. Economic aspects and managing the work of express laboratory while using portable gas analyzers in resuscitation units. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2019;11(1):39–46. (In Russ).]. doi: 10.17816/mechnikov201911139–46
7. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований: часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.– М.: Стандартинформ, 2009. [Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests: part 4. Rules for conducting of preanalytical stage. Moscow: Standartinform, 2009. (In Russ).]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200072566>. Ссылка активна на 17.09.2022.
8. National Minimum Re-testing Interval Project: A final report detailing consensus recommendations for minimum re-testing intervals for use in Clinical Biochemistry. Available from: <https://studylib.net/doc/8116512/national-minimum-re-testing-interval-project?ysclid=l7ndnq4hy0260377616>.
9. Integrated Analysis Of Quality Use Of Pathology Program (QUPP) Final Reports. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/qupp-endorsed-rep-integanal-qupp>.
10. Ивашикина Т. М., Клименкова О. А., Пашкова В. П. и др. Сравнение двух стратегий управления лабораторными назначениями. *Медицинский алфавит*. 2015;3(11):25–8. [Ivashikina TM, Klimenkova OA, Pashkova VP, et al. Comparison of two laboratory utilization management strategies. *Medsinskii alfavit*. 2015;3(11):25–8. (In Russ).].
11. Свещинский М. Л., Железнякова И. А., Кукушкин В. И., Семакова Е. В. Анализ фактического использования ресурсов лабораторными службами больничных учреждений в РФ. *Менеджер здравоохранения*. 2017;(2):30–9. [Sveshchinskiy ML, Zheleznyakova IA, Kukushkin VI, Semakova EV. Analysis of resource utilization for laboratory diagnostics by Russia's hospitals. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2017;(2):30–9. (In Russ).].
12. Baird G. The laboratory test utilization management toolbox. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(2):223–34. doi: 10.11613/bm.2014.025

# Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения и профилактики венозных тромбоемболий в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями

Колбин А. С.<sup>1</sup>, Касимова А. Р.<sup>1,2</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — 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

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

**Аннотация.** Цель. Провести фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Эликвис® (апиксабан), относящегося к классу прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоемболии лёгочной артерии (ТЭЛА), в том числе у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, по сравнению с применением других антикоагулянтов. *Материалы и методы.* Экономическая оценка выполнена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Сравнительная оценка эффективности ПОАК проводилась на основании комбинированного показателя частоты развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) и смерти от ВТЭО, а также смерти от любых причин. Оценка безопасности — на основании показателя частоты развития больших кровотечений (БК) и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК). Оценку выполняли на основании данных, полученных в ходе ранее выполненных метаанализов, результаты которых были опубликованы. Суммарные расходы на ведение пациента для каждой из сравниваемых альтернативных тактик лечения оценивали с помощью расчёта стоимости курса лекарственной терапии, а также расходов на купирование нежелательных явлений в горизонте исследования, составившем 12 мес. Вывод о наиболее предпочтительной альтернативе делали на основании данных о соотношении стоимости лечения и эффективности. *Результаты.* Приём апиксабана по сравнению с применением дабигатрана и ривароксабана сопровождался более низким риском развития БК и КЗНК. Кроме того, у пациентов, принимавших апиксабан, установлена тенденция к снижению риска смерти от любой причины по сравнению с пациентами, у которых применяли дабигатран и ривароксабан, не достигшая статистической значимости, что, в свою очередь, обусловило выбор метода фармакоэкономического анализа — «минимизация затрат». Установлено, что наименьшими затратами характеризуется применение апиксабана, расходы на ведение одного пациента составили 59 271,89 руб. в год, что на 28,8% и 27,2% ниже аналогичных затрат на схемы лечения оригинальными лекарственными препаратами дабигатраном и ривароксабаном соответственно. Разница в затратах была обусловлена как стоимостью лечения осложнений (1362,80 руб. против 2536,30 руб. и 3 170,90 руб. для апиксабана, ривароксабана и дабигатрана соответственно), так и стоимостью курса лечения и профилактики ПОАК (31 514,20 руб. против 46 434,8 руб. и 46 790,6 руб. соответственно). Аналогичные результаты были достигнуты в группе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, где ПОАК также позволяли в 4–5 раз сократить расходы в сравнении с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ). *Заключение.* Среди оригинальных ПОАК и традиционной терапии с применением НМГ, схема лечения, включающая апиксабан, обладает наилучшими показателями соотношения затрат и эффективности и является наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения фармакоэкономического анализа.

**Ключевые слова:** апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакоэкономический анализ; фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; венозные тромбоемболические осложнения; прямые пероральные антикоагулянты; тромбоз глубоких вен; тромбоемболия лёгочной артерии; пероральные антикоагулянты; низкомолекулярные гепарины

**Для цитирования:**

Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р. Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения и профилактики венозных тромбозов в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):38–49. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-38-49>

**Поступила:** 22 ноября 2022 г. **Принята:** 04 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

**Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases**

Kolbin AS<sup>1</sup>, Kasimova AR<sup>1,2</sup>, Gilyarevskiy SR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — 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

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** *Aim.* To conduct a pharmacoeconomic analysis of the use of the drug Eliquis® (apixaban), belonging to direct oral anticoagulants (DOACs), for the treatment and prevention of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE), including in patients suffering from cancer disease compared with other anticoagulants. *Materials and Methods.* The economic assessment was made from the standpoint of the healthcare of the Russian Federation. Comparative evaluation of the effectiveness of DOACs was carried out on the basis of the combined rate of the incidence of VTE and death from VTE, as well as death from any cause. Safety assessment — based on the rate of major bleeding (MB) and clinically significant non-severe bleeding (CSNSB). The evaluation was performed on the basis of data obtained in the course of previously performed meta-analyses, the results of which were published. The total cost of patient management for each of the compared alternative treatment tactics was estimated by calculating the cost of a course of drug therapy, as well as the cost of managing adverse events in the study horizon, which was 12 months. The conclusion about the most preferred alternative was made on the basis of data on the relationship between the effectiveness and cost of treating the patient. *Results.* Apixaban compared with dabigatran and rivaroxaban was associated with a lower risk of developing MB and CSNSB. In addition, in patients taking apixaban, there was a trend towards a decrease in the risk of death from any cause compared with patients who used dabigatran and rivaroxaban, which did not reach statistical significance, which in turn led to the choice of the method of pharmacoeconomic analysis — “cost minimization”. It has been established that the use of apixaban is characterized by the lowest costs, the cost of managing one patient amounted to 59 271,89 rubles per year, which is 28,8 % and 27,2 % lower than similar costs for treatment regimens with the original drugs dabigatran and rivaroxaban, respectively. The difference in costs was due to both the cost of treating complications (1362.8 rubles vs. 2536.3 rubles vs. 3170.9 rubles for apixaban, rivaroxaban and dabigatran, respectively), and the cost of treatment and prophylaxis of DOACs (31 514,20 RUB vs 46 434,8 RUB vs 46 790,6 RUB, respectively). Similar results were achieved in the group of patients suffering from oncological diseases, as DOACs also allowed to reduce costs by 4–5 times compared with the use of LMWH. *Conclusion.* Among the original DOACs and traditional LMWH therapies, the apixaban regimen has the best cost-effectiveness ratio and is the most preferred alternative in terms of pharmacoeconomic analysis.

**Keywords:** apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacoeconomic analysis; atrial fibrillation; ischemic stroke; venous thromboembolic complications; direct oral anticoagulants; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; oral anticoagulants; low molecular weight heparins

**For citations:** Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR. Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):X38–49. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-38-49>

**Received:** November 22, 2022. **Accepted:** December 04, 2022. **Published:** December 25, 2022

## Введение / Introduction

Венозные тромбозы — это осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ), а также бессимптомные ВТЭО, представляют собой тяжелые осложнения, которые отрицательно влияют на течение многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые (например, фибрилляция предсердий — ФП) и онкологические заболевания. Кроме того, риск развития

ВТЭО существенно увеличивается в период выполнения хирургических вмешательств, особенно при большом объеме вмешательства.

В России ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев ТГВ. У лиц пожилого и старческого возраста частота развития ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 человек в год. Кроме того, у 30–50 % лиц с ТГВ развивается посттромботический синдром, который сопровождается развитием болей и ухудшением качества жизни.

Примерно у 10–30 % пациентов, выживших после развития первого ВТЭО, в течение 5 лет разовьётся ещё один эпизод ВТЭО [1]. Ежегодная частота установления диагноза ТЭЛА достигает 35–40 случаев на 100 000 человек [2]. К факторам риска развития ВТЭО относят пожилой возраст, хирургическое вмешательство, злокачественные новообразования, травмы и беременность [3].

Терапия антикоагулянтами эффективно устраняет клинические проявления заболевания и снижает частоту развития рецидивов ВТЭО и смертность [4]. Основные лекарственные средства для лечения ВТЭО в течение длительного периода включали нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в качестве начальной терапии с последующим переходом на приём антагонистов витамина К (АВК), обычно варфарина.

Внедрение в клиническую практику таких ПОАК, как апиксабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат (далее дабигатран), существенно изменило возможности лечения ВТЭО. Такие лекарственные средства заменили ранее считавшиеся стандартными подходы к терапии ВТЭО с использованием гепаринов и АВК. В целом у пациентов с острым симптомным ВТЭО эффективность приёма препаратов, относящихся к классу ПОАК, сопоставима с таковой у варфарина, но применение ПОАК в таких случаях сопровождается существенно менее высоким риском развития кровотечений [5, 6]. Надёжность использования ПОАК с целью вторичной профилактики ВТЭО также подтверждена [3].

Наличие злокачественной опухоли влияет на систему гемостаза, что является дополнительным фактором риска развития как тромбозов, так и кровотечений. ВТЭО относят к одному из наиболее частых и опасных осложнений, которые развиваются не менее чем у 4–20 % онкологических пациентов и становятся одной из основных причин их смерти [7]. Пациенты с хирургическими вмешательствами и активными формами рака могут иметь повышенный риск развития ВТЭО, становящихся второй после прогрессирования основного заболевания причиной смерти онкологических пациентов [8–10]. Для лечения ВТЭО, обусловленного раком, в настоящее время рекомендуют несколько тактик лечения, выбор которых зависит от клинической ситуации. Основные применяемые в настоящее время подходы к лечению в таких случаях включают применение НМГ, ПОАК, НФГ, фондапаринукса, АВК и в редких случаях при наличии определённых показаний установку фильтра в нижнюю полую вену [9–11]. Парентеральные препараты обычно не включаются в практические руководства, несмотря на свою эффективность и необходимость снижения риска развития ВТЭО в период применения химиотерапии в условиях амбулаторной практики [12]. Высокая стоимость терапии и необходимость ежедневных инъекций становятся дополнительными факторами, ограничива-

ющими использование указанных средств в такой клинической ситуации. Учитывая представленные данные, оценка экономической эффективности использования различных терапевтических тактик лечения ВТЭО представляет особый интерес. Таким образом, **целью данного исследования стала** клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата Эликвис® (апиксабан) для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА, в том числе у популяции пациентов с онкологическими заболеваниями.

### Материалы и методы исследования / Materials and methods

Экономическая оценка проводилась с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Все виды клинико-экономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [15]. Выполнен анализ прямых затрат в системе здравоохранения, анализ «затраты-эффективность» и анализ чувствительности. Анализ «затраты-эффективность» подразумевает расчёт отношения стоимости вмешательства к единице эффективности, что позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность сравниваемых тактик лечения. Чем ниже показатель «затраты-эффективность», тем меньше финансовых затрат требуется для достижения эффекта и тем более обоснованным можно считать применение тактики. Частным случаем проведения анализа «затраты-эффективность», в ситуации, когда отсутствуют статистически значимые различия в эффективности сравниваемых альтернатив, является анализ «минимизации затрат».

Для оценки сравнительных данных о клинической эффективности и безопасности рассматриваемых альтернатив, в ходе исследования был выполнен поиск и анализ литературных данных. В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary и «Киберленинка» были сделаны поисковые запросы, по ключевым словам, включавшим название лекарственного средства или общее название группы и слова, описывающие показания к их применению с целью профилактики и лечения пациентов с ВТЭО.

В отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), напрямую сравнивающих эффективность и безопасность ПОАК, для проведения данного клинико-экономического анализа были отобраны результаты наиболее полного сетевого метаанализа РКИ, объединившего результаты исследований у взрослых пациентов с объективно подтверждённым диагнозом ТГВ, ТЭЛА или и тем и другим, получавших терапию лекарственными препаратами апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном, в сравнении со стандартными схемами лечения [14]. Метаанализ включал данные 6 РКИ III фазы, в том числе: апиксабана (РКИ, объединившее результаты

5395 пациентов), ривароксабана (два РКИ, включавшие данные 3423 и 4832 пациентов) и дабигатрана (два РКИ, включавшие данные 2539 и 2568 пациентов). В ходе исследования установлено, что у пациентов, принимавших апиксабан, отмечался меньший риск развития БК или клинически значимого нетяжёлого кровотечения (КЗНБК) по сравнению с пациентами, применявшими дабигатран (ОР<sub>БК</sub> = 0,4 (95 % ДИ 0,19–0,81)) или ривароксабан (ОР<sub>КЗНБК</sub> = 0,47 (95 % ДИ 0,36–0,62)). Кроме того, у пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими дабигатран или ривароксабан, отмечалась тенденция к снижению риска смерти от любой причины, однако не достигшая статистически значимых различий. Основные критерии эффективности и безопасности представлены на рис. 1.

В свою очередь, в популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, отношение рисков ВТЭО или гибели от ВТЭО для апиксабана в сравнении со стандартной схемой лечения (НМГ и варфарин) и ривароксабаном составило ОР<sub>ВТЭО</sub> = 0,35 (95 % ДИ 0,04–2,14) и ОР<sub>ВТЭО</sub> = 1,14 (95 % ДИ 0,05–42,1) соответственно, частота больших кровотечений ОР<sub>БК</sub> = 0,65 (95 % ДИ 0,06–2,97) и ОР<sub>БК</sub> = 3,06 (95 % ДИ 0,23–111,05) соответственно, частота клини-

чески значимых нетяжёлых кровотечений ОР<sub>КЗНБК</sub> = 1,57 (95 % ДИ 0,28–8,76) и ОР<sub>КЗНБК</sub> = 2,56 (95 % ДИ 0,21–32,46) соответственно, частота гибели пациентов от любых причин ОР<sub>смерть</sub> = 1,00 (95 % ДИ 0,63–1,77) и ОР<sub>смерть</sub> = 0,81 (95 % ДИ 0,31–1,82) соответственно.

Учитывая представленные данные, был сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от любых причин. В связи с этим в качестве метода клинко-экономического анализа был выбран фармакоэкономический метод анализ «минимизации затрат», подразумевающий в данном случае расчёт разницы в затратах за годовой курс ведения пациента при применении ПОАК или традиционных схем лечения (варфарин и НМГ). Данный показатель был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{Минимизация затрат} = \text{Затраты}_a - \text{Затраты}_b, \text{ где}$$

*Затраты<sub>a</sub>* — прямые медицинские затраты за год лечения ЛС апиксабаном;

*Затраты<sub>b</sub>* — прямые медицинские затраты за год, связанные с применением других ПОАК или традиционных схем лечения (варфарин и НМГ).

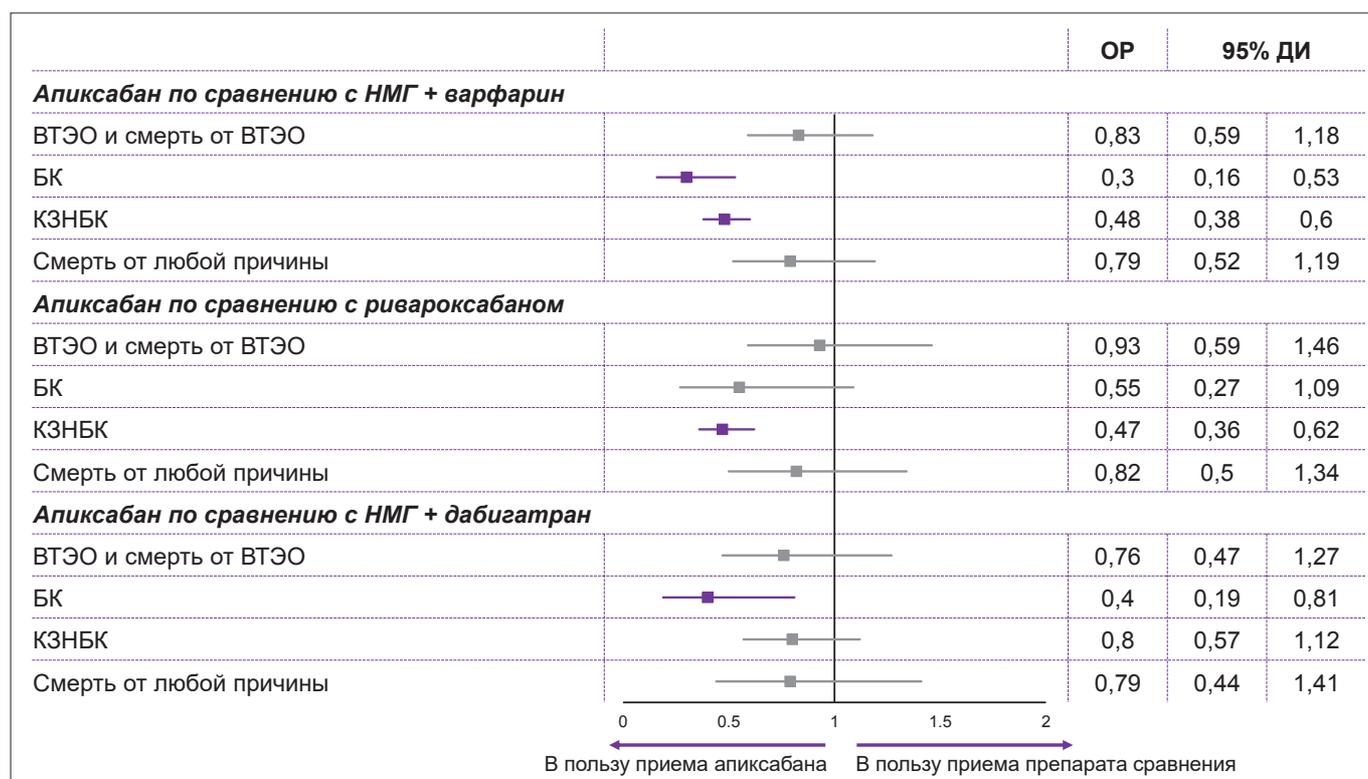


Рис. 1. Эффективность и безопасность применения антикоагулянтов при лечении ТГВ и ТЭЛА

Fig. 1. Efficacy and safety of anticoagulants in the treatment of DVT and PE

Примечания: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения; НМГ — низкомолекулярный гепарин; БК — большие кровотечения; КЗНБК — клинически значимые нетяжёлые кровотечения.

Notes: ВТЭО — VTE — venous thromboembolism; НМГ — LMWH — low molecular weight heparin; БК — MB — major bleeding; КЗНБК — CSNSB — clinically significant non-severe bleeding.

В отсутствие статистически значимых различий в эффективности, с точки зрения анализа «минимизации затрат», фармакоэкономическим преимуществом обладает наиболее экономичная из сравниваемых альтернатив.

### Структура затрат

К прямым затратам относили затраты на лечение и последующую профилактику ВТЭО, затраты на купирование развившихся нежелательных явлений [НЯ] (БК и КЗНБК) и лечение рецидива ВТЭО при неэффективности сравниваемых схем лечения. Структура затрат на курс лекарственной терапии представлена в табл. 1. В ходе исследования рассматривались все торговые наименования оцениваемых ПОАК, входящие в перечень ЖНВЛП, при определении стоимости потребительской упаковки лекарственных препаратов использованы данные о зарегистрированных ценах из Государственного реестра предельных отпускных цен производителя [22]. Стоимость упаковки лекарственного препарата представлена с учётом НДС (10%) и средней предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году (12,18%). Учитывая многообразие форм выпуска рассматриваемых лекарственных препаратов, при расчётах использовался показатель средней стоимости единицы действующего вещества.

Расчёт частоты БК и КЗНБК основывался на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,790 и 2,083% пациентов за год соответственно, полученные согласно данным исследования *Cohen AT et al.* [14]. Для расчёта частоты развития кровотечений при использовании дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана (20 мг 1 раз в день) это значение делилось на отношение рисков (ОР), полученное в ходе непрямого сравнения [14]:

- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,4 (95% ДИ 0,19–0,81) и 0,8 (95% ДИ 0,57–1,12) соответственно;
- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,55 (95% ДИ 0,27–1,09) и 0,47 (95% ДИ 0,36–0,62) соответственно;
- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с НМГ + варфарин — 0,30 (95% ДИ 0,16–0,53) и 0,48 (95% ДИ 0,38–0,60) соответственно.

Стоимость одного случая лечения клинически значимого кровотечения была принята равной стоимости госпитализации в круглосуточный стационар в связи с желудочно-кишечным кровотечением, стоимость тяжёлого кровотечения — принята за стоимость госпитализации в круглосуточный стационар в связи

с внутричерепным кровоизлиянием, при этом использовалась базовая ставка госпитализации согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) в 2022 году, составившая 23 255,40 руб. Стоимость госпитализации была рассчитана по следующей формуле:

$$AEC = BC \times KD \times (K3 \times KC \times KUC + KCLP), \text{ где}$$

*AEC (cost of treatment of adverse events) — стоимость лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (круглосуточный стационар) для одного больного;*

*BC — средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счёт средств ОМС; согласно ПГГ на 2022 год = 23255,4 руб.;*

*KD — коэффициент дифференциации, устанавливаемый для каждого региона в отдельности (среднее значение = 1);*

*KC — коэффициент специфики КСГ (базовый = 1);*

*K3 — коэффициент затратоёмкости (составляет 1,42 — лёгочная эмболия, 2,82 — кровоизлияние в мозг, 0,39 — желудочно-кишечное кровотечение, 0,85 — тромбоз глубоких вен);*

*KUC — коэффициент уровня стационара МО (базовый = 1);*

*KCLP — коэффициент сложности лечения пациента (базовый = 0).*

Аналогичным образом рассчитывались дополнительные расходы, связанные с эпизодами развития ВТЭО из-за неэффективности сравниваемых схем лечения, при этом предусматривалась возможность развития только одного рецидива ВТЭО у пациента. Частота ВТЭО основывалась на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,40% пациентов в год, полученные согласно данным исследования *Cohen AT et al.* [14]. Отношение рисков для риска развития ВТЭО при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,76 (95% ДИ 0,47–1,27), по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,93 (95% ДИ 0,59–1,46) и по сравнению с НМГ + варфарин — 0,83 (95% ДИ 0,59–1,18).

Для подгруппы пациентов с онкологическим заболеванием сравниваемые альтернативы также не продемонстрировали значимых различий в частоте развития ВТЭО и смерти от ВТЭО, смерти от любых причин, применялся метод минимизации затрат и та же методология расчёта суммы прямых затрат на ведение пациента с учётом представленных выше для данной группы пациентов отношений рисков развития кровотечений и рецидивов ВТЭО. Учитывались режимы дозирования лекарственных средств, предусмотренные Практическими рекомендациями по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных (RUSSCO, 2021) [23], представлены в табл. 1.

Таблица 1

Затраты на лечение ТГВ и ТЭЛА

Table 1

Costs of treating DVT and PE

Стратегия	Режим дозирования лечение ВТЭО	Форма выпуска	Цена ЖНВЛП, руб.	Цена с учётом НДС и надбавки, руб.	Средняя стоимость мг/МЕ	Курсовая стоимость ЛС (6 мес.), руб.
Апиксабан (Эликвис)	10 мг 2 раза в сутки (7 дней), далее 5 мг 2 раза в сутки (6 мес.)	Таб. 5 мг № 60	2 070,07	2 554,42	8,52	16 147,34
		Таб. 5 мг № 20	691,04	852,73		
Ривароксабан (Ксарелто)	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, далее 20 мг один раз в день (6 мес.)	Таб. 15 мг № 28	2 686,00	3 314,47	8,12	24 670,98
		Таб. 15 мг № 98	9 600,50	11 846,82		
		Таб. 15 мг № 100	10 231,20	12 625,10		
		Таб. 20 мг № 28	2 706,10	3 339,27	6,05	
		Таб. 20 мг № 98	9 575,50	11 815,98		
		Таб. 20 мг № 100	10 000,00	12 339,80		
Дабигатран (Прадакса)	150 мг 2 раза в день (до 6 мес. после предшествующей терапии эноксапарином 40 мг 5 дней)	Капс. 150 мг № 30	1 634,86	2 017,38	0,44	23 292,69
		Капс. 150 мг № 60	3 150,66	3 887,85		
		Капс. 150 мг № 180	9 439,79	11 648,51		
НМГ (эноксапарин)		Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	
НМГ (эноксапарин) + варфарин (общая популяция)	НМГ 40 мг 10 дней, далее варфарин 5 мг/сутки 4 дня, далее 2,5–7,5 мг/сутки	Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	5 426,35
		Таб. 2,5 мг № 100	135,49	167,19	0,67	
НМГ (эноксапарин) (онкология)	200 МЕ/кг 1 раз в день — 30 дней, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день (6 мес.)	Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	177 008,26

Примечание: НМГ — низкомолекулярный гепарин.  
 Note: НМГ — LMWH — low molecular weight heparin.

Результаты исследования / Results

Результаты моделирования эффектов терапии, применяемой в течение одного года, являющегося горизонтом планирования государственных закупок для лекарственных средств, в общей популяции пациентов свидетельствовали о том, что среди ПОАК наименьшими затратами характеризуется тактика лечения, основанная на приёме апиксабана, прямые расходы составили 59 272 руб. в год. В то же время суммарные затраты при использовании оригинальных препаратов ривароксабана и дабигатрана были на 27,2 и 28,8 % выше — соответственно 75 366 руб. и 76 356 руб. в расчёте на одного паци-

ента. Применение воспроизведённых препаратов ривароксабана снижало дополнительные расходы до 5,4–8,2 % на пациента. Преимущество апиксабана над другими ПОАК достигалось за счёт меньшей стоимости курса лекарственной терапии [ЛТ] (суммарные расходы на лечение и профилактику ВТЭО в течение года составили 31 514,21 руб. — апиксабан, 46 434,77 руб. — ривароксабан и 46 790,55 руб. — дабигатран) и сокращением дополнительных затрат, связанных с развитием НЯ — БК и КЗНБК (1362,8 руб. на фоне апиксабана в сравнении с 2536,3 руб. и 3170,9 руб. для схем лечения ривароксабана и дабигатрана соответственно) (рис. 2).

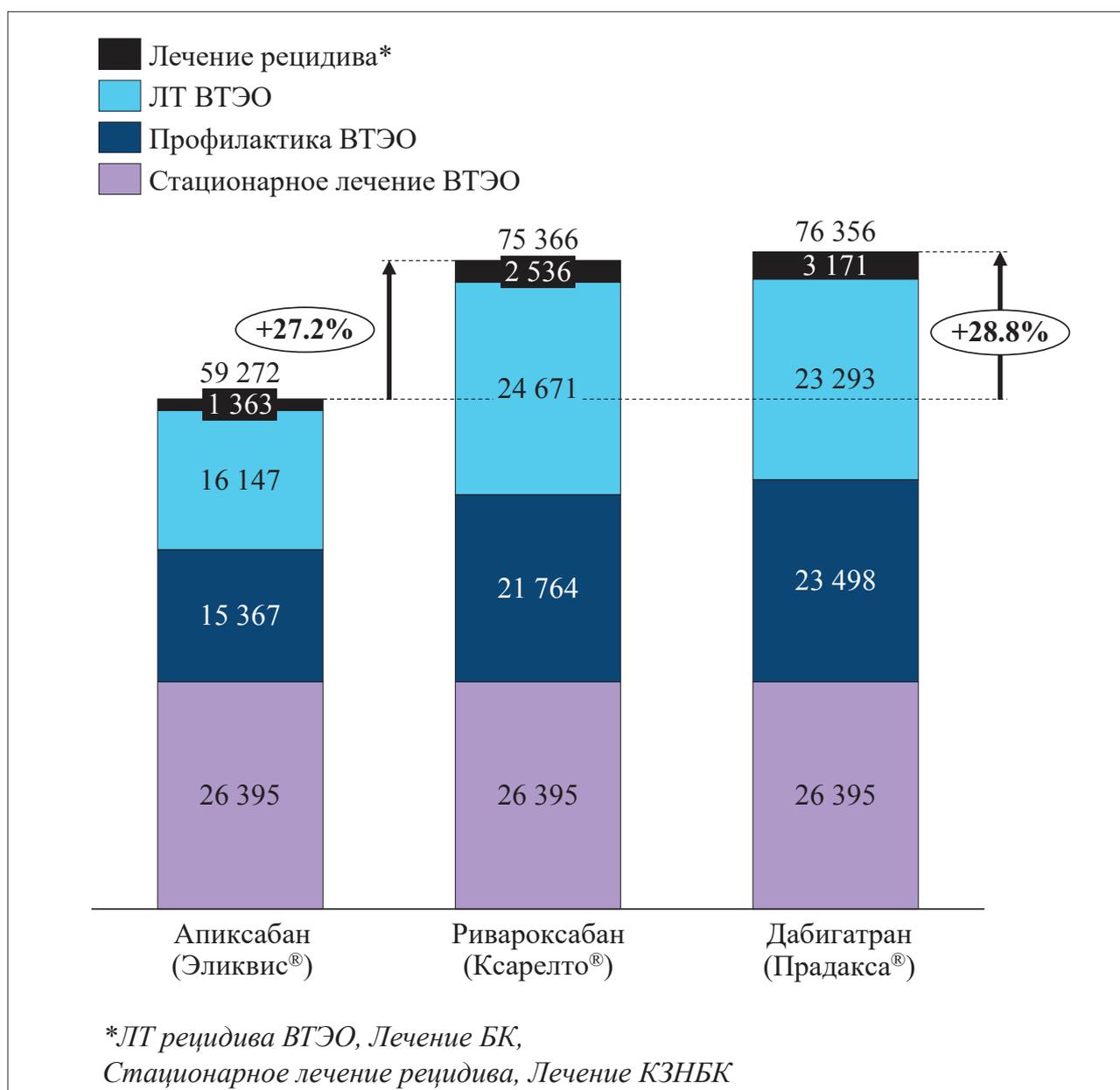


Рис. 2. Сумма затрат на лечение и профилактику ВТЭО в общей популяции пациентов (из расчёта на одного пациента в течение 12 мес.)

Fig. 2. Costs for the treatment and prevention of VTE in the general population of patients (on one patient for 12 months)

В рамках данной модели отдельно была рассмотрена подгруппа пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, когда для всех сравниваемых тактик лечения рассчитывалась сумма прямых затрат на ведение пациента в течение одного года. Полученные результаты представлены на рис. 3.

Как видно из представленных данных, наименьшими затратами, составившими 59 271,89 руб. в год, характеризовалась схема лечения, включающая апиксабан. В свою очередь, суммарные затраты при использовании оригинальных препаратов ривароксабана достигли 73 348,34 руб. (+23,6%), дополнительные издержки в данном случае были

связаны со стоимостью лекарственной терапии ПООАК. Наибольшими издержками системы здравоохранения у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, характеризовалась традиционная схема лечения с применением НМГ: расходы на ведение одного пациента достигли 293 833 руб. в год, дополнительные издержки в первую очередь обусловлены высокой стоимостью лекарственной терапии, а также расходами на купирование кровотечений.

Учитывая данные об отсутствии статистически значимых различий с точки зрения эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от

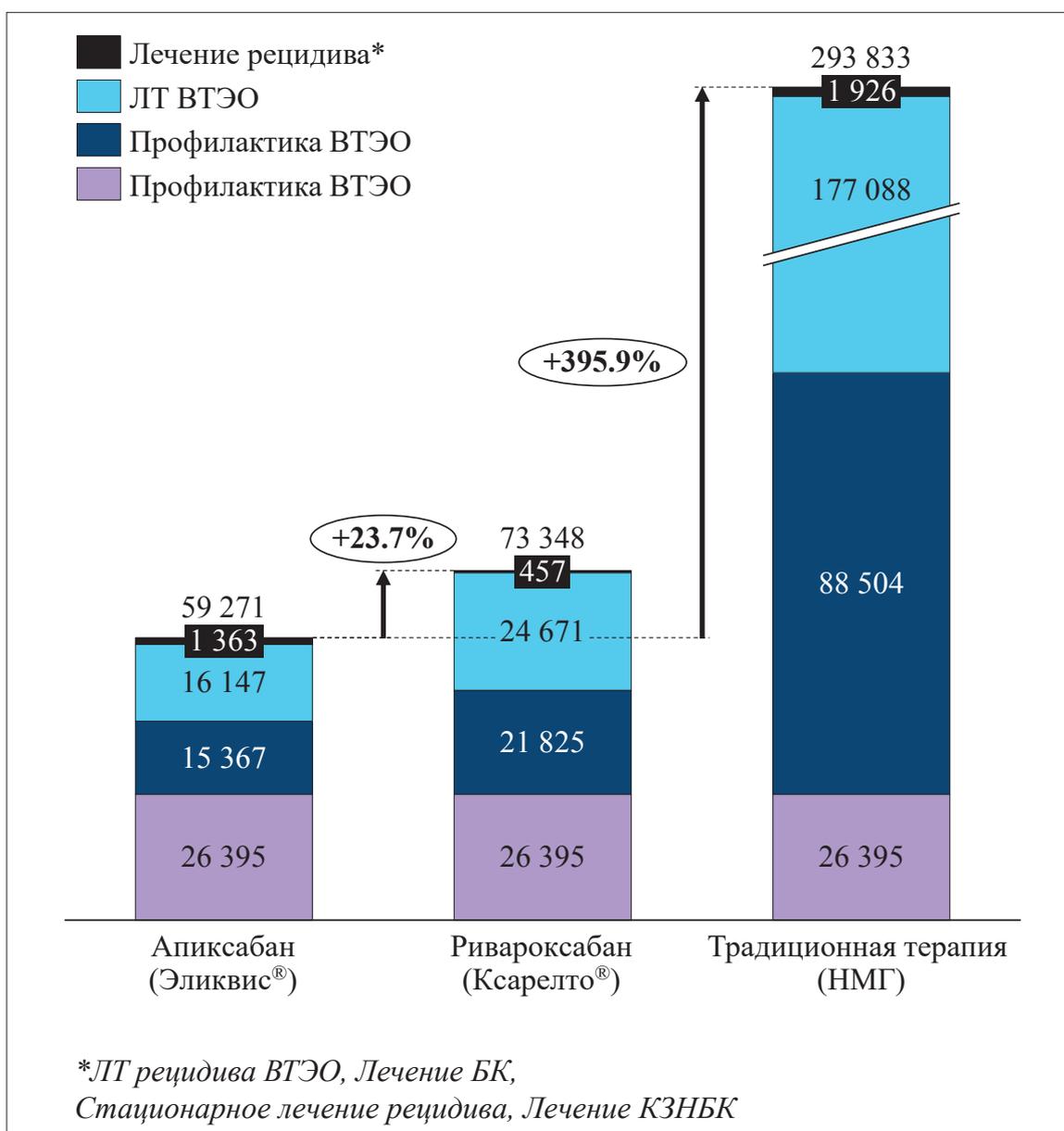


Рис. 3. Сумма затрат на лечение и профилактику ВТЭО в популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями (из расчёта на одного пациента в течение 12 мес.)

Fig. 3. Costs for the treatment and prevention of VTE in the population of patients suffering from oncological diseases (on one patient for 12 months)

любых причин, с точки зрения фармакоэкономического анализа, наилучшими показателями среди ПОАК обладает схема лечения с применением аписабана, требующая наименьших затрат системы здравоохранения.

### Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

В отсутствие значимых различий с точки зрения клинической эффективности, вероятностный анализ чувствительности выполняли с помощью многократного одновременного изменения показателя стоимости оцениваемых схем лечения с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20 % и частоты развития нежелательных явлений в пределах показателей 95 % доверительного интервала (см. рис. 1). При изменении указанных параметров тактика, основанная на приёме аписабана, оставалась менее дорогостоящей по сравнению с другими оригинальными ПОАК, возможная экономия ресурсов системы здравоохранения оказывалась в пределах 17,2–40,0 % в сравнении с ривароксабаном и 18,2–43,5 % в сравнении с дабигатраном в общей популяции пациентов и как минимум более 15,1 % в группе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

### Обсуждение / Discussion

В ходе выполнения исследования нами были оценены как затраты на лечение ВТЭО, так и затраты на профилактику рецидива заболевания, также учитывали издержки, связанные с купированием нежелательных эффектов — тяжёлых и клинически значимых нетяжёлых кровотечений для двух популяций пациентов: общей и больных онкологическими заболеваниями. В горизонте исследования, составившем один год, ПОАК с наименьшими затратами являлся аписабан, тогда как суммарные затраты при применении оригинальных препаратов ривароксабана и дабигатрана оказались выше на 27,2 и 28,8 % соответственно, что, в отсутствие значимых различий с точки зрения риска смерти от ВТЭО или смерти от любых причин, свидетельствует о более высокой экономической эффективности применения аписабана. Различия были обусловлены в основном стоимостью лечения развившихся осложнений терапии, а также затратами на лекарственные препараты в период лечения. В свою очередь, применение НМГ у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, было связано со значительными дополнительными издержками на лекарственную терапию и купирование кровоте-

ний в сравнении с ПОАК и достигало 293,8 тыс. руб. за год ведения пациента против 59,2–73,3 тыс. руб. на фоне применения ПОАК.

Результаты нашего исследования в целом согласуются с результатами аналогичных исследований, однако при сравнении данных, полученных в разных странах, необходимо учитывать и другие факторы. Так, результаты систематического анализа, выполненного в 2021 году и включавшего 15 исследований [16], свидетельствовали о том, что приём ПОАК оказывается более рентабельным для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов по сравнению либо с отсутствием вмешательства или использованием плацебо, либо с применением НМГ, но было отмечено, что оценка экономической эффективности определённой тактики может существенно варьироваться в разных странах, так как зависит от риска развития заболевания, особенностей системы оказания медицинской помощи, цен на лекарства, предпочтений пациентов, уровня экономического развития, пороговых критериев пользы от применения вмешательства. В связи с этим целесообразно оценивать экономическую эффективность антикоагулянтных стратегий в каждой стране отдельно. В Испании в 2021 г. применение аписабана для лечения ВТЭО, связанных с онкологическим заболеванием, было более эффективно и рентабельно по сравнению с использованием НМГ, ривароксабана и эдоксабана [17]. Аналогичные результаты были получены при оценке экономической эффективности приёма аписабана по сравнению с применением эноксапарина для предотвращения послеоперационных ВТЭО у пациентов с гинекологическим онкологическим заболеванием в клиниках США [18]. Риск развития рецидива ВТЭО и БК оказывает выраженное влияние на дополнительные затраты и качество жизни пациентов [20]. В связи с этим необходимо оценивать не только затраты на закупку лекарственных препаратов, но также влияние лечения на такие показатели, как качество жизни, увеличение работоспособности и уровень повседневной активности [15, 21].

Учитывая представленные данные в общей популяции пациентов и подгруппе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, тактика лечения, основанная на приёме ПОАК аписабана, представляется наиболее экономичной по сравнению с другими оригинальными ПОАК и традиционной схемой лечения с применением НМГ, позволяя уменьшить курсовую стоимость лечения и дополнительные расходы, связанные с развитием тяжёлых и клинически значимых нетяжёлых кровотечений. Кроме того, приём аписабана в таких случаях сопровождается тенденцией к уменьшению частоты развития ВТЭО и смертности, связанной с ВТЭО.

### Ограничения исследования / Limitations

Проведённый анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, анализ основан на результатах непрямого сравнения с использованием данных РКИ, поэтому унаследовал все ограничения, присущие данному анализу, результаты которого могут отличаться от применения препаратов в реальной клинической практике. Во-вторых, анализ имеет ограничения, связанные с использованием при расчёте дополнительных затрат на госпитализацию пациента по причине ВТЭО и купирования НЯ базовой ставки госпитализации согласно ППГ в 2022 г. Также при расчётах курсовой стоимости лечения и профилактики ВТЭО использовалась средняя предельная оптовая надбавка в субъектах РФ, из-за чего суммарные издержки в различных регионах могут отличаться. Кроме того, при расчётах не рассматривалась ситуация с отменой терапии, так как клинические исходы в данной ситуации не рассмотрены в рамках обнаруженных источников данных о сравнительной эффективности оцениваемых препаратов.

### Заключение / Conclusion

Результаты сравнения эффектов приёма апиксабана как с ривароксабаном и дабигатраном, так и со считавшейся в течение многих лет стандартной терапией НМГ и варфарином для лечения

и профилактики ТГВ и ТЭЛА свидетельствуют о том, что применение апиксабана более обосновано с учётом клинических показателей, так как обладает сопоставимой эффективностью по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от любых причин, но обладает наименьшим риском развития тяжёлых и клинически значимых кровотечений. В то же время терапия с применением апиксабана характеризуется наименьшими суммарными издержками на ведение пациента, достигаемыми за счёт как меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии, так и меньших дополнительных затрат на купирование нежелательных эффектов. Таким образом, среди оригинальных ПОАК и традиционной терапии с применением НМГ, схема лечения, включающая апиксабан, обладает наилучшими показателями соотношения стоимости и эффективности и является наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения фармакоэкономического анализа.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Conflict of interests.** The study was supported by Pfizer Innovations LLC.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Funding.** The study was supported by Pfizer Innovations LLC.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ  
ABOUT THE AUTHORS**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

**Касимова Алина Рашидовна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN-код: 3131-4385

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; клинический фармаколог ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN-код: 1683-2709

д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**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

**Kasimova Alina R.***Corresponding author*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN code: 3131-4385

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Clinical Pharmacologist, Vreden' National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Gilyarevskiy Sergey R.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN code: 1683-2709

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

## Список литературы / References

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445–53. doi: 10.1001/archinte.159.5.445. PMID: 10074952.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), 2015 г. *Флебология.* 2015;9(2):1–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC), 2015. *Phlebology.* 2015;9(2):1–52. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/33G6wL>. Ссылка активна на 01.12.2022.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541
- Кудыкин М. Н. Механические способы тромбопрофилактики и лечения хронической венозной недостаточности: акцент — компрессионная терапия. *Медицинский совет.* 2017;(12):176–81. [Kudykin MN. Mechanical ways of thromboprophylaxis and therapy of chronic venous insufficiency: accent — compression therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(12):176–81. (In Russ).]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-176-181
- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320–8. doi: 10.1111/jth.12485
- Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Feb;39(2):155–65. doi: 10.1007/s11239-014-1102-5
- Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у онкологических больных, 2015. [Russian clinical guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications (VTEC) in cancer patients, 2015. (In Russ).]. Доступно по: [https://oncology.ru/specialist/treatment/symptomatic/thromboembolic\\_disorders/recommendations.pdf](https://oncology.ru/specialist/treatment/symptomatic/thromboembolic_disorders/recommendations.pdf). Ссылка активна на 01.12.2022.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):529–35. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C et al. NCCN Guidelines® insights cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Nov 1;16(11):1289-303. doi: 10.6004/jncn.2018.0084
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafi H, Solymoss S, Brillhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):e566-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
- Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016 Nov 12;66(6):496–517. doi: 10.3322/caac.21351
- Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Middeldorp S, Bryant A, Schünemann H. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 10;(12):CD006652. doi: 10.1002/14651858.CD006652.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 11;9: CD006652. doi: 10.1002/14651858.CD006652.pub5

13. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). — М.: ФГБУ «ЦЭКМП», 2018. — 45 с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for comparative clinical-economic drug evaluation (new edition).— Moscow: FGBU, 2018. (In Russ.)]. Доступно по: [https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-KE\\_I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-KE_I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf). Ссылка активна на 01.12.2022.
14. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0144856. doi: 10.1371/journal.pone.0144856
15. Ryan ES, Havrilesky LJ, Salinaro JR, Davidson BA. Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis During Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021 Aug;17(8):e1075-e1084. doi: 10.1200/JCO.2020.00783
16. Zhou Q, Gao X, Gao J, Feng Z, Wang M. Pharmacoeconomic Systematic Review of Anticoagulants for the Prevention and Therapy of Venous Thrombo-embolism in Cancer Patients. *China Pharmacy*, 2021:850–9.
17. Lanitis T, Leipold R, Hamilton M, Rublee D, Quon P, Browne C, Cohen AT. Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism and Prevention of Recurrence. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):478–93.e1–16. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.020
18. Glickman A, Brennecke A, Tayebnejad A, Matsuo K, Guntupalli SR, Sheeder J. Cost-effectiveness of apixaban for prevention of venous thromboembolic events in patients after gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):476–82. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.096
19. Li A, Carlson JJ, Kuderer NM, Schaefer JK, Li S, Garcia DA, Khorana AA, Carrier M, Lyman GH. Cost-effectiveness analysis of low-dose direct oral anticoagulant (DOAC) for the prevention of cancer-associated thrombosis in the United States. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1736–48. doi: 10.1002/cncr.32724
20. de Jong IA, van der Velden AWG, Hulst MV, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis and budget impact of rivaroxaban compared with dalteparin in patients with cancer at risk of recurrent venous thromboembolism. *BMJ Open*. 2020 Nov 19;10(11):e039057. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039057
21. Ryan E, Salinaro J, Havrilesky LJ, Davidson BA. Venous thromboembolism prophylaxis in ambulatory cancer patients initiating chemotherapy: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15):7074. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.7074
22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of maximum selling prices (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
23. Сомонова О. В., Антух Э. А., Варданыан А. В., Громова Е. Г., Долгушин Б. И., Елизарова А. Л., Сакаева Д. Д., Сельчук В. Ю., Трякин А. А., Черкасов В. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2–2):145–55. [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, Gromova EG, Dolgushin BI, Elizarova AL, Sakaeva DD, Selchuk VYu, Tryakin AA, Cherkasov VA. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumors*. 2021;11(3s2–2):145–55. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47

# Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Колбин А. С.<sup>1</sup>, Касимова А. Р.<sup>1,2</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — 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

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

**Аннотация.** Цель. Сравнить по фармакоэкономическим показателям эффективность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) для профилактики развития инсульта и системных тромбоэмболий (эмболий в сосуды большого круга кровообращения, системной эмболии). *Материалы и методы.* Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Использовали опубликованные данные о клинической эффективности и безопасности применения ПОАК, которые были получены ранее в ходе выполнения клинических исследований. Эффективность терапии оценивали по частоте развития ишемического инсульта (ИИ) или системной эмболии (СЭ), а безопасность по частоте развития больших кровотечений (БК) и клинически значимых малых кровотечений (КЗМК). Оценка суммарных расходов на ведение пациента для каждой из сравниваемых альтернативных тактик лечения включала как стоимость лекарственной терапии, так и расходы на купирование нежелательных явлений в течение горизонта исследования, составившего 12 мес. Вывод о наиболее предпочтительной альтернативе делали на основании соотношения эффективности и стоимости лечения пациента. *Результаты.* Использование апиксабана для профилактики развития ИИ или СЭ у пациентов с ФП сопровождалось уменьшением частоты их развития ( $OR_{И+СЭ} = 0,80$  (95% ДИ 0,73–0,89) и  $OR_{И+СЭ} = 0,72$  (95% ДИ 0,60–0,85) в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном соответственно), а также снижением частоты тяжёлых кровотечений по сравнению с приёмом других ПОАК ( $OR_{БК} = 0,55$  (95% ДИ 0,53–0,59) и  $OR_{БК} = 0,78$  (95% ДИ 0,70–0,87) в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном соответственно). Так как приём апиксабана был более эффективен и безопасен по сравнению с приёмом ривароксабана и дабигатрана, в рамках данного исследования был применён анализ «затраты-эффективность». Наименее затратной являлась схема лечения, включавшая апиксабан, сумма прямых затрат составила 33 263 руб. на одного пациента. Данное преимущество достигалось как за счёт меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии апиксабаном (препаратов сравнения), так и за счёт минимальных расходов на купирование нежелательных явлений. В свою очередь, издержки на лечение инсульта и системной эмболии сокращались на 25,9 и 20,6% соответственно. *Заключение.* Приём апиксабана по сравнению с приёмом ривароксабана или дабигатрана для профилактики развития ИИ и СЭ у пациентов с ФП был более экономически обоснованным, так как обуславливал более высокую клиническую эффективность и безопасность, требуя при этом меньших расходов системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакоэкономический анализ; фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; эмболии в сосуды большого круга кровообращения; системная тромбоэмболия

## Для цитирования:

Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):50–59. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-50-59>

**Поступила:** 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

## Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of apixaban, rivaroxaban and dabigatran for prevention of stroke and embolism in the vessels of the systemic circulation in patients with non-valvular atrial fibrillation

Kolbin AS<sup>1</sup>, Kasimova AR<sup>1,2</sup>, Gilyarevskiy SR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — 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

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** *Aim.* To compare the effectiveness of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) for preventing stroke and systemic thromboembolism (embolism in the vessels of the systemic circulation, systemic embolism) in terms of pharmacoeconomic indicators. *Materials and Methods.* The economic assessment was carried out from the standpoint of the healthcare system of the Russian Federation. We used published data on the clinical efficacy and safety of DOACs, which were obtained earlier in clinical trials. The efficacy of therapy was assessed by the incidence of ischemic stroke (IS) or systemic embolism (SE), while the safety was assessed by the incidence of major bleeding (MB) and clinically significant minor bleeding (CSNMB). The total cost of patient management for each alternative treatment option included both the cost of drug therapy and the cost of managing adverse events over a study horizon of 12 months. The conclusion about the most preferred alternative was made on the basis of the ratio of effectiveness and cost of treating the patient. *Results.* The use of apixaban to prevent IS or SE in patients with AF was accompanied by a decrease in the incidence of their development (HR 0.80, 95 % CI 0.73–0.89; HR 0.72, 95 % CI 0.60–0.85 — compared with rivaroxaban and dabigatran, respectively), as well as a decrease in the frequency of MB compared with other DOACs (HR 0.55, 95 % CI 0.53–0.59; HR 0.78, 95 % CI 0.70–0.87 — compared with rivaroxaban and dabigatran, respectively). Since apixaban was more effective and safer than rivaroxaban and dabigatran, a cost-effectiveness approach was applied in this study. The least expensive treatment regimen included apixaban, the direct cost was 33,263 roubles per patient. The advantage was achieved both due to the lower of therapy with apixaban (29.6–34.0 % lower than other DOACs) and the minimum cost of managing the adverse events: for MB and CSNMB, it was reduced by 20.7 % compared to dabigatran and by 44.7 % compared to rivaroxaban; for stroke/SE, it was reduced by 25.9 % and 20.6 %, respectively. *Conclusion.* In patients with AF, apixaban was more cost-effective compared with rivaroxaban or dabigatran for preventing IS and SE, as it led to higher clinical efficacy and safety while requiring less healthcare system costs.

**Keywords:** apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacoeconomic analysis; atrial fibrillation; ischemic stroke; systemic embolism; systemic thromboembolism

### For citations:

Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of apixaban, rivaroxaban and dabigatran for prevention of stroke and embolism in the vessels of the systemic circulation in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):50–59. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-50-59>

**Received:** December 09, 2022. **Accepted:** December 10, 2022. **Published:** December 25, 2022

## Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее частую форму наджелудочковой тахикардии и считается одной из основных причин развития ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности (СН) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1]. Актуальность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при ФП обусловлена увеличением заболеваемости и смертности на фоне аритмии, что, в свою очередь, приводит к большим финансовым потерям и существенным расходам ресурсов здравоохранения [2, 3]. Распространённость ФП в общей популяции достигает 1–2 %, а частота встречаемости увеличивается с возрастом, составляя от <0,5 % в возрасте от 40 до 50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [4–6]. Ежегодная заболеваемость ФП в мире составляет 114 случаев на 100 000 населения [7]. В России рас-

пространённость ИИ в последнее время также увеличивается, в среднем на 4,2 % в год. Так, по данным *Machinskiy PA et al.*, в 2017 году распространённость ИИ достигла 221,8 случая на 100 000 населения [8].

В настоящее время ПОАК — аписабан, дабигатрана этексилат (далее дабигатран) и ривароксабан — считаются препаратами первого ряда у пациентов с ФП, которые ранее не применяли антикоагулянты (в отсутствии противопоказаний к их назначению) [9]. Несмотря на то, что эффективность и безопасность применения ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) продемонстрирована в ходе выполнения множества рандомизированных клинических исследований (РКИ), они продолжают широко использоваться в повседневной клинической практике. Результаты РКИ были подтверждены данными, полученными во многих исследованиях реальной клинической практики. Опубликованы результаты большого числа исследований по оценке эффектов ПОАК, в которые

были включены пациенты с ФП, в том числе пациенты, имевшие такие характеристики, как пожилой возраст [10–12], сниженная функция почек [13, 14] или высокий риск развития кровотечений [15, 16].

В последние годы также были опубликованы результаты наблюдательных исследований, в которых предпринималась попытка сравнений между эффектами применения разных ПОАК. Так, результаты исследования [17], включавшего 321 501 пациента, которые принимали варфарин, апиксабан, ривароксабан или дабигатран, свидетельствовали о том, что применение апиксабана было связано с меньшим риском развития тяжёлых кровотечений по сравнению с применением как АВК  $OR=0,43$  (95 % ДИ 0,40–0,46), так и ривароксабана  $OR=0,67$  (95 % ДИ 0,63–0,72). Кроме того, применение апиксабана сопровождалось менее высоким риском развития ИИ и СЭ по сравнению с приёмом АВК  $OR=0,60$  (95 % ДИ 0,56–0,65). Сообщалось также о более высокой экономической целесообразности применения ПОАК по сравнению с приёмом АВК [18–20]. Однако следует отметить, что результаты фармакоэкономической оценки применения препаратов не могут быть применены для системы здравоохранения других стран, такая оценка должна проводиться с учётом реальной эпидемиологической ситуации, существующих тарифов и зарегистрированных цен на препараты на каждой отдельной территории. Таким образом, *целью данного исследования* было фармакоэкономическое сравнение применения ПОАК и АВК у пациентов с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системной эмболии в Российской Федерации.

### Материал и методы исследования / Materials and methods

Экономическая оценка выполнена с позиции системы здравоохранения РФ, в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ. Исследование выполнено с применением анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности. На первом этапе исследования в базе данных PubMed (MEDLINE) был произведён поиск статей, по ключевым словам, соответствующим названиям лекарственного средства или общему названию группы, а также словосочетаниям, описывающим их применение у пациентов с ФП. Фармакоэкономическая модель основывается на данных наиболее крупного обнаруженного наблюдательного исследования ARISTOPHANES, в котором оценивалась эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином у 434 046 пациентов неклапанной ФП [22, 31, 32]. Базовые характеристики популяции пациентов в рамках данного исследования соответствовали группам пациентов в исследовании ARISTOPHANES и приведены в табл. 1 [22].

Таблица 1  
Базовые характеристики пациентов  
Table 1

Baseline characteristics			
Критерий	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
<b>Пол</b>			
Муж.,%	51,4	53	56,6
<b>Возраст, лет</b>			
Среднее	76,1	75,6	73,2
<b>Сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>			
Среднее	3,9	3,8	3,5
<b>Сумма баллов по шкале HAS-BLED</b>			
Среднее	3,1	3,0	2,8

Необходимо отметить различия в характеристиках между когортами пациентов, принимавших апиксабан, ривароксабан и дабигатран. Пациенты, получавшие ПОАК апиксабан, были старше, имели более высокий риск инсульта и чаще имели сопутствующие заболевания, чем пациенты, получавшие терапию препаратами ривароксабаном и дабигатраном. Критериями эффективности, изучаемыми в рамках исследования, были эпизод ишемического инсульта (ИИ), эпизод системной тромбоэмболии (СЭ), смерть от всех причин. Медианная длительность периода наблюдения пациентов в исследовании ARISTOPHANES составила минимум 186 дней. В рамках фармакоэкономического исследования, эффекты от лекарственной терапии и соответствующие расходы системы здравоохранения оценивались в течение одного года, являющегося горизонтом планирования государственных закупок для лекарственных средств в РФ.

По результатам сравнения (табл. 2), пациенты, получавшие апиксабан, имели меньший риск развития ишемического инсульта, системной тромбоэмболии, клинически значимых кровотечений и смерти от всех причин, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. Пациенты, получавшие апиксабан, имели статистически значимо меньший риск развития инсульта или системной эмболии в сравнении как с ривароксабаном  $OR_{И+СЭ} = 0,80$  (95 % ДИ 0,73–0,89), так и с дабигатраном  $OR_{И+СЭ} = 0,72$  (95 % ДИ 0,60–0,85). Частота ишемического инсульта была значимо ниже на фоне терапии апиксабаном в сравнении с дабигатраном  $OR_{ИИ} = 0,69$  (95 % ДИ 0,57–0,84) и ривароксабаном  $OR_{ИИ} = 0,85$  (95 % ДИ 0,76–0,95). Также апиксабан значимо превосходил по эффективности ривароксабан с точки зрения частоты развития геморрагических инсультов  $OR_{ГИ} = 0,73$  (95 % ДИ 0,59–0,91) и системных эмболий  $OR_{СЭ} = 0,47$  (95 % ДИ 0,29–0,74) и сопоставим с дабигатраном  $OR_{ГИ} = 1,09$  (95 % ДИ 0,69–1,74) и  $OR_{СЭ} = 0,44$  (95 % ДИ 0,18–1,06) соответственно. С точки зрения критериев безопасности, терапия апиксабаном имела значимо меньший риск больших кровотечений в сравнении с ривароксабаном

ОР<sub>бк</sub> = 0,55 (95 % ДИ 0,53–0,59) и дабигатраном ОР<sub>бк</sub> = 0,78 (95 % ДИ 0,70–0,87), а также значимо сокращала число клинически значимых малых кровотечений в сравнении с ривароксабаном ОР<sub>кзmk</sub> = 0,57 (95 % ДИ 0,52–0,61) и была сопоставима с дабигатраном ОР<sub>кзmk</sub> = 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,04).

Учитывая представленные данные, был сделан вывод о статистически значимых различиях в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития инсульта или системной эмболии, в связи с чем, в качестве метода клиничко-экономического анализа выбран метод «затраты-эффективность». В случае, если схема лечения, включающая апиксабан, одновременно является наиболее эффективной и экономичной из сравниваемых опций, с точки зрения фармакоэкономического анализа, данная терапия является наиболее предпочтительной и признается доминантной альтернативой. В свою очередь, если изучаемый препарат обладает преимуществом с точки зрения клинической эффективности и требует дополнительных затрат, предполагали расчет коэффициента эффективности затрат, отражающего стоимость достижения единицы эффективности (предотвращение случая ИИ, СЭ или ГИ) для каждого из вариантов сравнения рассчитываемый по следующей формуле:

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Effect_i}, \text{ где}$$

$CER_i$  — соотношение «затраты-эффективность» при применении варианта терапии  $i$ ;

$Cost_i$  — прямые медицинские расходы, связанные с применением варианта терапии  $i$ , в расчёте на одного пациента;

$Effect_i$  — показатель, отражающий эффективность варианта терапии  $i$  (по критерию ИИ, СЭ или ГИ).

Кроме того, в случае более эффективной, но дорогостоящей опции, рассчитывается инкрементное соотношение «затраты-эффективность», позволяющее оценить дополнительные затраты для данных лекарственных средств за избежание дополнительного случая ИИ, СЭ или ГИ:

$$ICER = \frac{ICost_i}{IEffect_i}, \text{ где}$$

$ICER$  — инкрементные прямые медицинские расходы, связанные с применением ПОАК;

$IEffect$  — показатель, отражающий инкрементную эффективность ПОАК по рассматриваемому критерию эффективности (предотвращение эпизода ИИ, СЭ или ГИ).

Чем ниже значение показателя «затраты-эффективность», тем меньше финансовых затрат требуется для достижения эффекта и тем более обоснованным можно считать применение данной тактики лечения пациентов.

В рамках анализа чувствительности оценивали устойчивость полученного результата к колебаниям исходных параметров модели — стоимости лекарственных препаратов, с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20 %, и показателей эффективности и безопасности, изменяемых в пределах доверительных интервалов значений отношения рисков.

### Структура прямых затрат / Direct costs structure

К прямым затратам относили затраты на лекарственную терапию ПОАК, а также затраты на купирование развившихся нежелательных явлений — лечение эпизодов инсульта и системной эмболии, купирование кровотечений. Затраты на курс лекарственной терапии представлены в табл. 3. В ходе исследования рассматривались все торговые наименования оцениваемых ПОАК, входящие в перечень ЖНВЛП, при определении стоимости потребительской упаковки лекарственных препаратов использованы данные о зарегистрированных ценах из Государственного реестра предельных отпускных цен производителя. Стоимость упаковки лекарственного препарата представлена с учётом НДС (10 %) и средней предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году (12,18 %). Учитывая многообразие форм выпуска рассматриваемых лекарственных препаратов, при расчётах использовался показатель средней стоимости единицы действующего вещества.

Расчёт частоты БК и КЗМК основывался на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,790 и 2,083 % пациентов за год соответственно, полученные согласно данным исследования ARISTOPHANES [22]. Расчёт частоты развития кровотечений при использовании дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана (20 мг 1 раз в день) основывался на отношении рисков:

- ОР развития БК и КЗМК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,78 (95 % ДИ 0,70–0,87) и 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,04) соответственно;
- ОР развития БК и КЗМК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,55 (95 % ДИ 0,53–0,59) и 0,57 (95 % ДИ 0,52–0,61) соответственно.

Стоимость одного случая лечения клинически значимого кровотечения была принята равной стоимости госпитализации в круглосуточный стационар в связи с желудочно-кишечным кровотечением, стоимость тяжёлого кровотечения — принята за стоимость госпитализации в круглосуточный стационар в связи с внутримозговым кровоизлиянием, при этом использовалась базовая ставка госпитализации согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) в 2022 году, составившая 23 255,40 руб. Стоимость госпитализации была рассчитана по следующей формуле:

$AEC = BC \times KD \times (K3 \times KC \times KUC + KSLP)$ , где

*AEC* (*cost of treatment of adverse events*) — стоимость лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (круглосуточный стационар) для одного больного;

*BC* — средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счёт средств ОМС; согласно ППГ на 2022 год = 23 255,4 руб.;

*KD* — коэффициент дифференциации, устанавливаемый для каждого региона в отдельности (среднее значение = 1);

*KC* — коэффициент специфики КСГ (базовый = 1);

*K3* — коэффициент затратоёмкости (составляет 2,52 — инсульт, 1,42 — эмболия, 2,82 — кровоизлияние в мозг, 0,39 — желудочно-кишечное кровотечение);

*KUC* — коэффициент уровня стационара МО (базовый = 1);

*KSLP* — коэффициент сложности лечения пациента (базовый = 0).

Аналогичным образом рассчитывались дополнительные расходы, связанные с развитием инсульта или системной эмболии при неэффективности ПОАК.

### Результаты / Results

Согласно результатам наблюдательного исследования ARISTOPHANES, лекарственная терапия с применением препарата апиксабана имела статистически значимо меньший риск развития инсульта или системной эмболии как в сравнении с ривароксабаном  $OR_{и+сэ} = 0,80$  (95 % ДИ 0,73–0,89), так и дабигатраном  $OR_{и+сэ} = 0,72$  (95 % ДИ 0,60–0,85), также значимо сокращая число тяжёлых кровотечений  $OR_{бк} = 0,55$  (95 % ДИ 0,53–0,59) и  $OR_{бк} = 0,78$  (95 % ДИ 0,70–0,87) соответственно. В то же время, как видно из данных, представленных на рис. 1, при горизонте моделирования, равном 12 месяцам, лекарственная терапия с применением апиксабана является наиболее экономичной среди ПОАК, сумма прямых затрат составила 33 263 руб. на одного пациента, что на 30,2–34,4 % ниже аналогичных затрат на другие препараты, включен-

Таблица 2

### Эффективность и безопасность антикоагулянтов при неклапанной ФП [22]

Table 2

#### Efficacy and safety of anticoagulants in non-valvular AF [22]

Критерий эффективности и безопасности	Абсолютный риск в течение года		Отношение рисков	
	Апиксабан	Апиксабан по сравнению с ривароксабаном	Апиксабан по сравнению с дабигатраном	
Ишемический инсульт	0,981	0,85 (0,76–0,95)	0,69 (0,57–0,84)	
Геморрагический инсульт	0,330	0,73 (0,59–0,91)	1,09 (0,69–1,74)	
Системная эмболия	0,090	0,47 (0,29–0,74)	0,44 (0,18–1,06)	
Большое кровотечение	1,790	0,55 (0,53–0,59)	0,78 (0,70–0,87)	
Клинически значимое малое кровотечение	2,083	0,57 (0,52–0,61)	0,88 (0,74–1,04)	

Таблица 3

### Стоимость годового курса лекарственной терапии ПОАК

Table 3

#### The cost of an annual course of DOAC treatment

Стратегия	Режим дозирования, профилактика инсульта при ФП	Форма выпуска	Цена ЖНВЛП, руб.	Цена с учётом НДС и надбавки, руб.	Средняя стоимость мг, руб.	Курсовая стоимость ЛС (365 дней), руб.
Апиксабан (Эликвис®)	5 мг 2 раза в сутки	Таб. 5 мг № 60	2 070,07	2 554,42	8,52	31 101,73
		Таб. 5 мг № 20	691,04	852,73		
Ривароксабан (Ксарелто®)	20 мг один раз в сутки	Таб. 20 мг № 28	2 706,10	3 339,27	6,05	44 192,85
		Таб. 20 мг № 98	9 575,50	11 815,98		
		Таб. 20 мг № 100	10 000,00	12 339,80		
Дабигатран (Прадакса®)	150 мг 2 раза в сутки	Капс. 150 мг № 30	1 634,86	2 017,38	0,44	47 877,69
		Капс. 150 мг № 60	3 150,66	3 887,85		
		Капс. 150 мг № 180	9 439,79	11 648,51		

ные в анализ. Данное преимущество достигалось как за счёт меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии апиксабаном (на 29,6–34,0% ниже), так и за счёт минимальных расходов на купирование нежелательных явлений: расходы на купирование БК и КЗМК сокращались на 20,7% в сравнении с дабигатраном и на 44,7% в сравнении с ривароксабаном, в свою очередь издержки на лечение инсульта и системной эмболии сокращались на 25,9 и 20,6% соответственно.

Учитывая, что схема лечения, включающая апиксабан, одновременно является наиболее эффективной и экономичной из сравниваемых опций, данная терапия признается доминантной альтернативой.

### Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Вероятностный анализ чувствительности выполняли с помощью многократного одновременного изменения показателя стоимости оцениваемых схем лечения с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20% и частоты развития нежелательных явлений в пределах показателей 95% доверительного интервала (см. рис. 1). При изменении указанных параметров тактика, основанная на приёме апиксабана, оставалась одновременно наиболее эффективной и эко-

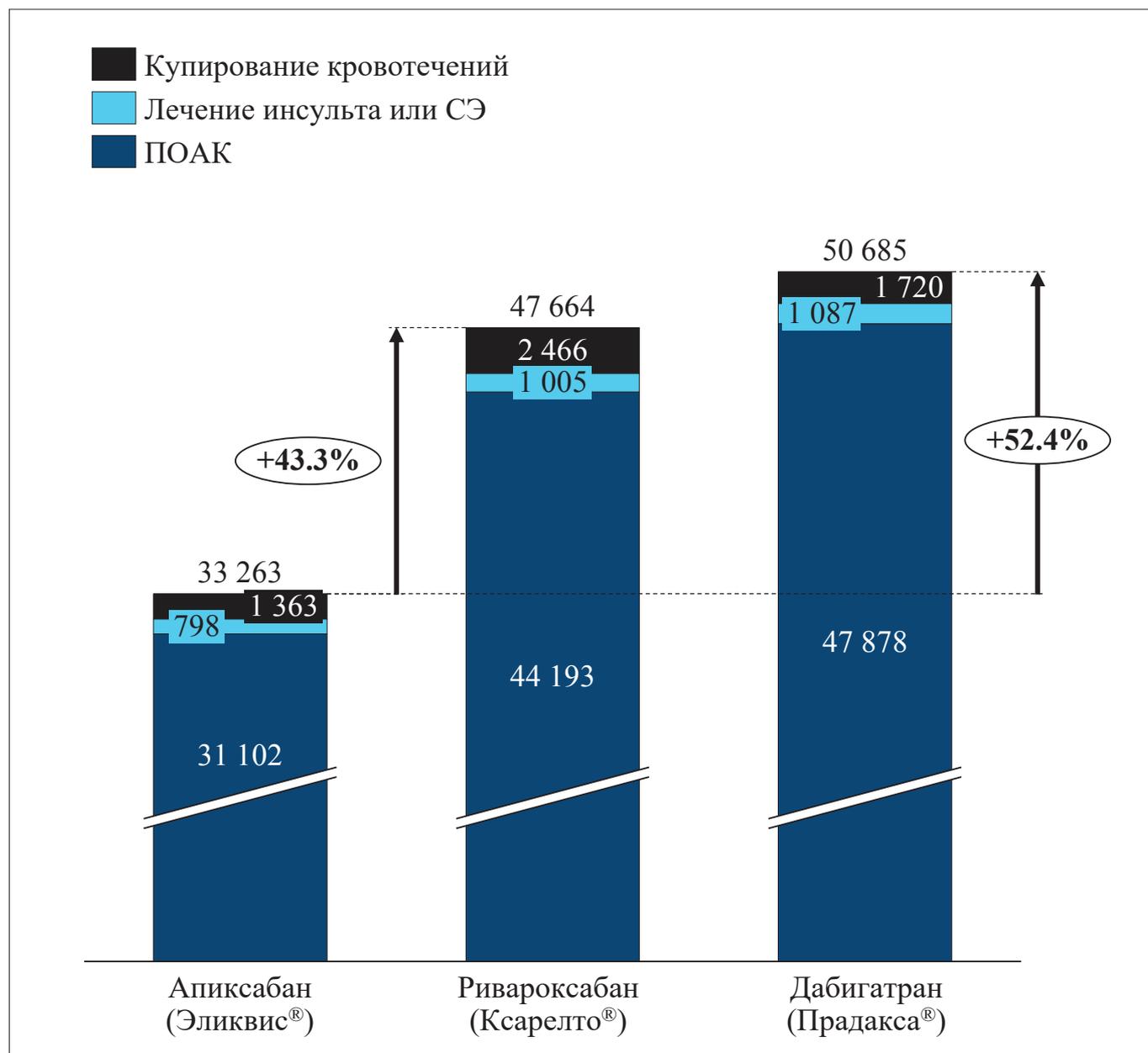


Рис. 1. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования 1 год)

Fig. 1. Total costs of treatment by comparison strategies per patient (modeling horizon 1 year)

номичной по сравнению с другими оригинальными ПОАК, возможная экономия ресурсов системы здравоохранения оказывалась в пределах 21,8–37,6 % в сравнении с ривароксабаном и 26,2–41,7 % в сравнении с дабигатраном, в данном случае аписабан оставался доминантной альтернативой.

### Обсуждение / Discussion

Быстрое внедрение ПОАК в клиническую практику было обусловлено получением данных об их эффективности и безопасности, которые были получены в ходе выполнения РКИ, а затем подтверждены результатами большого числа наблюдательных исследований. Их экономическая эффективность была установлена в исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики в США [18, 20], странах Европы [18, 19] и отдельных странах Азии [23–25]. Несмотря на более высокую стоимость, применение ПОАК, как правило, более экономически оправдано по сравнению с варфарином (в основном за счёт разницы на купирование нежелательных реакций). Тем не менее преимущества тех или иных препаратов должны оцениваться отдельно для каждой страны с учётом лекарственного обеспечения и структуры затрат на медицинскую помощь пациентам.

В данном исследовании был представлен анализ экономической эффективности применения ПОАК с учётом системы здравоохранения Российской Федерации. Согласно полученным результатам, тактика, основанная на применении аписабана, у пациентов с ФП была более экономически эффективна по сравнению с тактиками, основанными на приёме дабигатрана и ривароксабана. Разница в затратах была обусловлена различной стоимостью курса терапии лекарственными препаратами, а также стоимостью лечения инсультов, системных эмболий, купирования кровотечений.

Результаты данного исследования в целом согласуются с результатами ранее выполненных в других странах исследований, которые свидетельствовали об экономической эффективности применения всех ПОАК, а также о большей устойчивости преимуществ применения аписабана и не всегда одно-

значных данных о фармакоэкономических показателях тактик, основанных на приёме ривароксабана или дабигатрана [26, 27].

В России ранее было выполнено несколько фармакоэкономических исследований, в которых оценивалась эффективность затрат при применении ПОАК у пациентов с ФП. Так, в ходе выполненного в 2014 г. анализа, экономическую эффективность применения аписабана сравнивали с таковой при приёме варфарина или ацетилсалициловой кислоты [28]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что приём аписабана обеспечивал увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП на 0,187 и 0,255 года соответственно, а показателя QALY (quality-adjusted life year, годы жизни с поправкой на качество) — на 0,187 и 0,214 соответственно. Авторы исследования пришли к выводу о том, что, с экономической точки зрения, применение аписабана обосновано у пациентов с ФП с учётом характеристик бюджета здравоохранения РФ.

В то же время следует отметить, что результаты другого анализа, выполненного в 2017 г. [29], указывали на более высокую клиническую и экономическую эффективность приёма ривароксабана для профилактики развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП. В данном исследовании затраты при использовании тактики, основанной на применении ривароксабана с целью профилактики инсульта, составили 49 558,43 рубля на 1 пациента в год, в то время как затраты при тактике, основанной на приёме аписабана, достигали 50 027,57 рублей на 1 пациента в год. В ходе выполнения такого анализа оценивали экономическую целесообразность тактики, при которой ривароксабан применяли по 20 мг 1 раз в сутки (из расчёта 28 таблеток в упаковке) и аписабан по 5 мг 2 раза в сутки (из расчёта 60 таблеток в упаковке). Однако необходимо учитывать, что прямые затраты на лекарственную терапию ривароксабаном в рамках данного исследования оценивались в 35 364,85 рубля в год, тогда как при применении аписабана они составляли 32 547,05 рубля, что отличается от текущих цен на данные препараты. Стоимость лечения при развитии ИИ или внутричерепного кровоизлияния при тактике, основанной на приёме ривароксабана,

Таблица 4

Результаты клинико-экономического анализа

Table 4

Results of clinical and economic analysis

Сравниваемые альтернативы	Стоимость курса, руб.	Сумма прямых затрат, руб.	Разница прямых затрат, %	Отношение рисков (Инсульт или СЭ) Аписабан vs ПОАК	Результаты
Аписабан (Эликвис®)	31 101,7	33 262,6	-	-	Доминантная альтернатива
Ривароксабан (Ксарелто®)	44 192,9	47 663,1	30,2	0,80 (95 % ДИ 0,73–0,89)	-
Дабигатран (Прадакса®)	47 877,7	50 675,5	34,4	0,72 (95 % ДИ 0,6–0,85)	-

была оценена в 14 529,55 рубля, а при тактике, основанной на приёме апиксабана, — в 17 861,32 рубля. В нашем исследовании стоимость лечения пациента при развитии кровотечений вносила не столь существенный вклад в общую сумму затрат на реализацию соответствующей терапевтической тактики, при этом, согласно использованным клиническим данным, апиксабан характеризовался статистически значимо меньшим риском развития как ИИ, так и тяжёлых кровотечений  $ОРИИ = 0,85$  (95 % ДИ 0,76–0,95),  $ОРбк = 0,55$  (95 % ДИ 0,53–0,59) соответственно, что обуславливало и снижение сопутствующих затрат на фоне применения апиксабана.

По результатам анализа, выполненного в 2020 г. [30], прямые затраты при использовании ПОАК с целью профилактики развития ТЭО были на 28,1 % меньше по сравнению с таковыми при использовании варфарина, а в случае развития геморрагических осложнений затраты становились меньше на 36,8 %. При этом суммарные прямые затраты при использовании апиксабана были на 10,9 % меньше по сравнению с применением варфарина. Для дабигатрана и ривароксабана соответствующее снижение затрат составляло 10,3 и 5,2 % соответственно. Основная разница в стоимости лечения была обусловлена различиями по стоимости лечения пациента в случае развития геморрагических осложнений. Следует ещё раз подчеркнуть, что снижение затрат на лечение у пациентов с развившимся кровотечением при использовании тактики, основанной на приёме апиксабана, достигало 36,8 % по сравнению с таковыми в группе варфарина. Сходные данные были получены для дабигатрана и ривароксабана по сравнению с варфарином со снижением затрат на 22,0 и 10,9 % соответственно.

Таким образом, представленные в данном исследовании результаты оценки сравнительной эффективности и безопасности ПОАК и прямых затрат на ведение пациента с ФП позволяют считать, что применение апиксабана с целью профилактики развития инсульта и СЭ представляет собой обоснованную альтернативу другим тактикам профилактики инсульта с помощью антикоагулянтов у пациентов с ФП в Российской Федерации. При использовании апиксабана требуется меньше расходов, а также обеспечивается более эффективная профилактика развития инсульта и СЭ по сравнению с применением дабигатрана и ривароксабана.

#### Ограничения исследования / Study limitations

Проведённый анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, анализ основан на результатах сравнения с использованием данных наблюдательного исследования

ARISTOPHANES, поэтому унаследовал все ограничения, присущие данному анализу, результаты которого могут отличаться от применения препаратов в отечественной клинической практике. Во-вторых, анализ имеет ограничения, связанные с использованием при расчёте дополнительных затрат на госпитализацию пациента по причине инсульта и купирование нежелательных явлений базовой ставки госпитализации согласно ПГГ в 2022 году. Также при расчётах курсовой стоимости терапии ПОАК использовалась средняя предельная оптовая надбавка в субъектах РФ, из-за чего суммарные издержки в различных регионах могут отличаться. Кроме того, при расчётах не рассматривалась ситуация с отменой терапии, так как клинические исходы в данной ситуации не рассмотрены в рамках обнаруженных источников данных о сравнительной эффективности оцениваемых препаратов.

#### Заключение / Conclusion

В ходе представленного фармакоэкономического анализа была оценена целесообразность применения апиксабана в сравнении как с оригинальными препаратами ривароксабаном и дабигатраном. Установлено, что, согласно результатам наблюдательного исследования ARISTOPHANES, применение апиксабана является наиболее эффективной схемой лечения, позволяя минимизировать риск развития инсульта или системной эмболии, и наиболее безопасным среди ПОАК с точки зрения частоты развития кровотечений. С учётом минимальной стоимости годового курса лечения пациента и суммы прямых затрат, также включавшей расходы на лечение инсульта и СЭ, купирование кровотечений (разница прямых затрат 30,2–34,4 % в сравнении с оригинальными ПОАК), был сделан вывод о наилучших фармакоэкономических показателях апиксабана, являющегося доминантной альтернативой.

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Conflict of interests.** The research was carried out with the support of Pfizer Innovations LLC.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Funding.** The study was carried out with the support of Pfizer Innovations LLC.

**Благодарности.** Помощь в подготовке текста публикации осуществляла компания Medical Adviser's Group (MAG, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

**Acknowledgements.** Assistance in preparing the text of the publication was provided by Medical Adviser's Group (MAG, <http://mdwrt.com>) in the person of Yakov Pakhomov and Irina Bode.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ  
ABOUT THE AUTHORS**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

**Касимова Алина Рашидовна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN-код: 3131-4385

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; клинический фармаколог ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN-код: 1683-2709

д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**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

**Kasimova Alina R.***Corresponding author*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN code: 3131-4385

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Clinical Pharmacologist, Vreden' National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Gilyarevskiy Sergey R.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN code: 1683-2709

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

## Список литературы / References

1. Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Atrial fibrillation: stroke prevention in focus. *Aust Crit Care*. 2014 May;27(2):92–8. doi: 10.1016/j.aucc.2013.08.002
2. Deitelzweig SB, Pinsky B, Buysman E, Lacey M, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Graham J. Bleeding as an outcome among patients with nonvalvular atrial fibrillation in a large managed care population. *Clin Ther*. 2013 Oct;35(10):1536–45.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.08.013
3. Fitch K, Broulette J, Kwong WJ. The economic burden of ischemic stroke and major hemorrhage in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective claims analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Jun;7(4):200–9.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001 Nov;86(5):516–21. doi: 10.1136/heart.86.5.516
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–5. doi: 10.1001/jama.285.18.2370
6. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYN, Witteman JCM. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
7. Sterne JAC, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, Thom HHZ, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JPT, Hollingworth W, Salisbury C, Savović J, Sofat R, Stephens-Boal A, Welton NJ, Hingorani AD. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017 Mar;21(9):1–386. doi: 10.3310/hta21090
8. Мачинский П. А., Плотникова Н. А., Ульянов В. Е., Рыбаков А. Г., Макеев Д. А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2(50):112–32. [Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ul'yankin VE, Rybakov AG, Makeev DA. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *University proceedings. Volga region. Medical sciences. Morbid anatomy*. 2019;2(50):112–32. (In Russ).]. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
9. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество», Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, (n.d.). [Fibrillyaciya i trepetanie predserdij u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii Obscherossijskoj obshchestvennoj organizacii "Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo", Vserossijskogo nauchnogo obshchestva specialistov po klinicheskoj elektrofiziologii, aritmologii i elektrostimulyacii i Associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii, (n.d.). (In Russ).]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1) (accessed October 29, 2021). Ссылка активна на 08.12.2022.
10. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, MacCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662–71. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954
11. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May;62(5):857–64. doi: 10.1111/jgs.12799

12. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention with oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation — focus on the elderly. *Circ J*. 2013;77(6):1380–8. doi: 10.1253/circj.cj-13-0465
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(22):2821–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S, O'Donnell M, Yusuf S, Hart RG. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Aug;21(6):429–35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
15. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584–9. doi: 10.1160/TH11-11-0784
16. Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Klem C, Ferri M, Jiang J, Yuce H, Deitelzweig S. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120064. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20064
17. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, Dalon F, Lefevre C, Cotté FE, Gollety S, Falissard B, Belhassen M, Steg PG. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2066–75. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028825
18. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Boudalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058
19. Thom HHZ, Hollingworth W, Sofat R, Wang Z, Fang W, Boudalia PN, Bryden PA, Davies PA, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JPT, Hingorani AD, López-López JA, Okoli GN, Richards A, Salisbury C, Savović J, Stephens-Boal A, Sterne JAC, Welton NJ. Directly Acting Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation in England and Wales: Cost-Effectiveness Model and Value of Information Analysis. *MDM Policy Pract*. 2019 Aug 17;4(2):2381468319866828. doi: 10.1177/2381468319866828
20. Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thromb Res*. 2017 Feb;150:123–30. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.006
21. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р., Герасимова К. В., Ивахненко О. И., Дзанаева А. В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). — М.: Наука, 2018. [Omelyanovsky VV, Avksentieva MV, Sura MV, Khachatryan GR, Gerasimova KV, Ivakhnenko OI, Dzanaeva AV. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). — Moscow: Nauka, 2018. (In Russ).]
22. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Baser O, Deitelzweig S. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2933–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
23. Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, Tan KT, Chew AP, Foo CG, Oh CT, Lim BP, Lim WS. Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:794–801. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.087
24. Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Krittayaphong R, Chutinet A, Permsuwan U. Cost-Effectiveness Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Thai Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2020 Mar;29(3):390–400. doi: 10.1016/j.hlc.2019.02.187
25. Liao CT, Lee MC, Chen ZC, Ku LE, Wang JD, Toh HS. Cost-Effectiveness Analysis of Oral Anticoagulants in Stroke Prevention among Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan. *Acta Cardiol Sin*. 2020 Jan;36(1):50–61. doi: 10.6515/ACS.202001\_36(1).20190511A
26. Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-Effectiveness of Direct Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Based on Available "Real-World" Evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig*. 2021 Mar;41(3):255–67. doi: 10.1007/s40261-021-01002-z
27. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, Kosunen M. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021 Aug 13;13:745–55. doi: 10.2147/CEOR.S317078
28. Рудакова А. В., Парфенов В. А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксабана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3):275–82. [Rudakova AV, Parfenov VA. Cost-effectiveness of Apixaban as Compared with Warfarin and Acetylsalicylic Acid in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):275–82. (In Russ).]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-275-282
29. Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):45–50. [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasiuk AS, Smirnova VO. Clinical and Economic Comparison of Rivaroxaban and Apixaban Use in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):45–50. (In Russ).]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-45-50
30. Мальчикова С. В., Коробейникова А. Н., Максимчук-Колобова Н. С., Казаковцева М. В. Прогнозирование влияния прямых оральных антикоагулянтов на прямые медицинские затраты у больных фибрилляцией предсердий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):124–31. [Malchikova SV, Korobeinikova AN, Maksimchuk-Kolobova NS, Kazakovtseva MV. Prognosis of the influence of direct oral anticoagulants on the direct medical expenses in patients with atrial fibrillation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):124–31. (In Russ).]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.025
31. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Deitelzweig S. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42–52. doi: 10.1111/joim.13140
32. Correction to: Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2020 Apr;51(4): e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000227

# Побочные реакции высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике

Батищева Г. А., Жданова О. А., Перова Н. Н., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю., Ряскин К. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

**Аннотация.** *Актуальность.* Неблагоприятные побочные реакции (НПР) на введение рентгеноконтрастных средств (РКС) наблюдаются у 10–20 % пациентов. На индивидуальную переносимость препаратов влияют свойства РКС (ионность, осмолярность). *Цель исследования* — оценка НПР, возникших у пациентов при выполнении диагностических исследований с применением высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС. *Методы.* Выполнен анализ 52 извещений о нежелательной реакции на РКС, зарегистрированных в медицинских учреждениях Воронежской области в 2014–2021 гг. Группа 1 включала 21 пациента с НПР на высокоосмолярные РКС (натрия амидотризоат, йокситаламовая кислота), 2-я группа — 31 пациента с НПР на низкоосмолярные препараты (йогексол, йопромид, йопамидол, йоверсол). *Результаты.* Возраст пациентов 6–82 года, медиана 48,5 года, детей — 8 человек (15,4%), женщин — 31 пациент (59,6%), серьезных реакций — 28 (53,8%). С 2017 г. наблюдается рост количества НПР с сохранением частоты встречаемости серьезных реакций, в 2020–2021 гг. преимущественно регистрировались НПР на низкоосмолярные препараты. Жизнеугрожающие состояния (анафилактический шок, артериальная гипотония, нарушение сердечного ритма) наблюдались в группе 2 в 70,2 % случаев, в группе 1 — в 28,6 % ( $p=0,007$ ). У 1 пациента с исходным нарушением функции почек и коморбидной патологией отмечено развитие нефротоксичности на приём йогексола. Фармакологическая коррекция проводилась в 92,3 % случаев. У 57,7 % пациентов НПР закончились выздоровлением, в остальных случаях — улучшение состояния. *Заключение.* Побочные эффекты высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС протекали преимущественно в виде гиперергических реакций немедленного типа и были обратимыми. Высокая частота серьезных реакций на приём низкоосмолярных РКС при увеличении частоты их использования требует более тщательного отбора пациентов для проведения рентгеноконтрастного исследования.

**Ключевые слова:** рентгеноконтрастные препараты; побочные реакции; аллергические реакции

## Для цитирования:

Батищева Г. А., Жданова О. А., Перова Н. Н., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю., Ряскин К. А. Побочные реакции высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):60–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-60-72>

**Поступила:** 01 ноября 2022 г. **Принята:** 18 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

## Adverse reactions of high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media in clinical practice

Batischeva GA, Zhdanova OA, Perova NN, Kotelnikova TE, Goncharova NY, Ryaskin KA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N. N. Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Adverse drug reactions (ADR) to administration of radiographic contrast media (RCM) are observed in 10–20 % of patients. Individual tolerability of drugs is affected by RCM properties (ionicity, osmolarity). *Aim.* Evaluation of ADR in patients during diagnostic studies using high- and low-osmolar RCM. *Methods.* Analysis of 52 reports of adverse reactions to RCM registered in medical organizations of Voronezh region in 2014–2021 was performed. Group 1 included 21 patients with ADR to high-osmolar RCM (sodium amidotrizoate, yoxitalamic acid), group 2–31 patients with ADR to low-osmolar drugs (yogexol, yopromide, yopamidol, yoversol). *Results.* Age of patients is 6–82 years, median 48.5 years, children — 8 persons (15.4%), women — 31 patients (59.6%), serious reactions — 28 (53.8%). Since 2017 there has been an increase in the number of ADRs with constant frequency of serious reactions. In 2020–2021 ADRs to low-osmolar drugs were mainly registered. Life-threatening conditions (anaphylactic shock, arterial hypotension, arrhythmia) were observed in 70.2 % of group 2, in 28.6 % of group 1 ( $p=0.007$ ). One patient with initial renal dysfunction and comorbid pathology was reported to develop nephrotoxicity to yogexol. Pharmacological correction was performed in 92.3 % of cases. In 57.7 % of the patients ADR ended in recovery, in the other cases — state improvement. *Conclusion.* Side effects of high-osmolar and low-osmolar RCM mainly had form of hyperergic reactions of immediate type and were reversible. High frequency of serious reactions to low-osmolar RCM against an increase in their use requires a more careful selection of patients for X-ray contrast studies.

**Keywords:** radiographic contrast medicines; adverse drug reactions; allergic reactions

**For citations:**

Batischeva GA, Zhdanova OA, Perova NN, Kotelnikova TE, Goncharova NY, Ryaskin KA. Adverse reactions of high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):60–72. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-60-72>

**Received:** November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

**Введение / Introduction**

В медицинской практике широко используются методы контрастирования при выполнении рентгенологических исследований и компьютерной томографии [1]. Радиографические контрастные вещества представляют собой группу препаратов, используемых для улучшения видимости внутренних органов и структур, однако неблагоприятные побочные реакции (НПР) на приём рентгеноконтрастных средств (РКС) наблюдаются у 10–20 % пациентов [2], что создаёт значительную проблему их клинического применения.

Применяемые в настоящее время РКС делятся на две группы: рентгенонегативные, пропускающие рентгеновские лучи, и рентгенопозитивные, задерживающие рентгеновские лучи. Особенностью химической структуры рентгенопозитивных средств является их более высокая плотность, превышающая плотность мягких тканей внутренних органов. Данное свойство РКС обусловлено входящими в их состав атомами йода. Если плотность мягких тканей человека близка к плотности воды (0,92–1,06 г/см<sup>3</sup>), то препараты, содержащие йод, имеют плотность, значительно превышающую плотность воды — 4,97 г/см<sup>3</sup> [3].

Контрастные вещества на основе йода классифицируются как ионные/неионные, мономерные/димерные. Свойство ионных соединений — это способность диссоциации в водных растворах, что создаёт гиперосмолярный эффект. Неионные РКС не диссоциируют на ионы, атомы йода защищены гидроксильными группами, что уменьшает их хемотоксичность. Использование димерных препаратов обеспечивает более высокое содержание йода. В одной молекуле препарата может быть 6 атомов йода вместо трёх, что уменьшает объём вводимого препарата и позволяет снизить осмолярность раствора. В единице объёма раствора препарата йоверсола содержится 5,8 мг/мл йода, натрия амидотризоата — 8,4 мг/мл, йогексола — 10,4 мг/мл, йодиксанола — 11,8 мг/мл [4].

В настоящее время выделяют три генерации рентгеноконтрастных препаратов:

- I. Ионные высокоосмолярные РКС (осмолярность >2000 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О):
  - мономерные (натрия амидотризоат, йодамид),
  - димерные (йоксалат).
- II. Неионные низкоосмолярные РКС (осмолярность 600–1000 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О):
  - мономерные (йопромид, йогексол, йопамидол, йоверсол, йомепрол).
- III. Изоосмолярные РКС (осмолярность 290 мОсм/кг):
  - димерные (йодиксанол).

Внутривенное введение высокоосмолярных РКС вызывает перемещение в сосудистое русло тканевой жидкости, влияние на сосудистую стенку, изменение гематокрита. Натрия амидотризоат имеет осмолярность 1,940 мОсм/кг, что в 5 раз выше осмолярности плазмы (270–280 мОсм/кг).

Более низкие значения осмолярности характерны для препаратов йогексола (844 мОсм/кг), йоверсола (702 мОсм/кг), йоксогловой кислоты (600 мОсм/кг). К изоосмолярным препаратам относится йодиксанол, который имеет осмолярность раствора (290 мОсм/кг), близкую к осмолярности плазмы [4].

Свойства РКС (ионность, осмолярность) влияют на индивидуальную переносимость препаратов. Возникающие на приём РКС побочные эффекты делятся на три группы:

- токсические (нефротоксичность, нарушение функции щитовидной железы),
- атопические реакции (анафилактический шок, крапивница, отёк Квинке, бронхоспазм),
- местные (флебит, некроз мягких тканей в месте инъекции).

Доза лекарственного препарата, используемого в типичной радиологической процедуре, содержит около 13 500 мкг свободного йодида и от 15 до 60 г связанного йода, который может высвободиться в виде свободного йодида в организме [5–7]. Это создаёт острую йодную нагрузку от 90 до нескольких сотен тысяч раз выше рекомендуемой суточной дозы йодида (150 мкг) [8]. Существует возможность в условиях длительного хранения и воздействия света фотолитической деградации контрастных веществ и, следовательно, увеличения концентрации свободного йода в растворе [9].

Воздействие йодированного контрастного вещества связано с развитием контраст-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Это обусловлено влиянием свободных, биологически активных иодид-ионов, присутствующих в препарате.

Нормальным ответом организма на йодную нагрузку является эффект Вольфа — Чайкова, который представляет собой быстрое ингибирование синтеза и выделения гормонов щитовидной железы [10]. Через несколько дней после воздействия высоких уровней йода наблюдается снижение уровня йодида натрия, который переносит йод в щитовидную железу, и возобновление нормального синтеза гормонов щитовидной железы [11].

Отсутствие эффекта Вольфа — Чайкова приводит к гипертиреозу, вызванному йодом, а неспособность

организма избежать острого проявления эффекта Вольфа — Чайкова, наоборот, может привести к гипотиреозу, вызванному йодом [12–14].

В клинической практике йодированный контраст-индуцированный тиреотоксикоз встречается относительно редко. Пациенты с болезнью Грейвса и мультинодулярным зобом подвергаются повышенному риску при введении РКС. Пациенты с тиреотоксикозом должны получать йодсодержащие контрастные вещества только при тщательном мониторинге, поскольку у них может развиваться тиреотоксический криз [15].

Особый риск развития гипотиреоза, вызванного йодом, имеют пациенты, страдающие тиреоидитом Хашимото либо другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также лица с частичной тиреоидэктомией. В исследованиях установлено, что йодсодержащие контрастные вещества для коронарной ангиографии или компьютерной томографии вводятся в диапазоне доз йода от 300 до 1221 мг, что ведёт к субклиническому гипотиреозу даже у пациентов с эутиреозом [16].

Существенной проблемой клинического применения РКС является их нефротоксичность с риском возникновения контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Когда препараты вводят внутривенно или внутриаартериально, они проходят из сосудистого компартмента через капилляры во внеклеточное пространство, почти полностью удаляются клубочковой фильтрацией, концентрируясь в канальцевом просвете путём реабсорбции канальцами воды, визуализируя мочевые пути.

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (ОПП) является ятрогенным заболеванием. При проведении коронароангиографии контрастная нефропатия регистрируется с частотой от 2 до 25 %, у пациентов, имеющих факторы риска, достигает 50 % [17]. Данное осложнение достаточно часто регистрируется и в амбулаторных условиях, среди пациентов, не имеющих факторов риска, до 4 % случаев [18].

Использование контрастных веществ может привести к дисфункции почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом [4]. Авторами было заявлено, что КИН не распространена среди пациентов с нормальной почечной функцией; скорее это состояние развивается у пациентов с почечной недостаточностью и, возможно, усугубляется, когда нарушение вызвано диабетической нефропатией [19]. Для пациентов риск развития КИН, особенно при сохранении функции почек (клиренс креатинина  $>45$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>), представляется крайне низким — до 2 % [20].

В исследованиях показано влияние РКС на показатели коагуляции с тенденцией к гипокоагуляции, изменение водно-электролитного баланса со снижением экскреции натрия, лабильность показателей АД, рост уровня эндотелина [21].

Факторы, влияющие на переносимость РКС, включают не только свойства препарата (осмолярность,

ионность, мономерность, объём вводимого раствора, скорость введения), но и особенности пациента (возраст, состояние функции почек, коморбидность). Индивидуальная чувствительность к РКС определяет появление атопических реакций, обусловленных ответом организма пациента на введение препарата. Побочные эффекты варьируют от состояний, вызывающих лёгкое беспокойство, до угрожающих жизни чрезвычайных ситуаций [22].

По данным экспертов, реакции лёгкой гиперчувствительности (частота  $<3$  %) состоят из кожной сыпи непосредственно в момент проведения вмешательства, приливов, ринореи, тошноты, рвоты, потоотделения, кашля и головокружения.

Реакции от умеренной до тяжёлой степени (частота  $<0,04$  %) включают постоянную рвоту, диффузную крапивницу, ангионевротический отёк, головную боль, отёк лица, отёк гортани, бронхоспазм, одышку, сердцебиение, тахикардию или брадикардию, угрожающие жизни кардиоаритмии (например, желудочковая тахикардия), сердечную недостаточность, отёк лёгких, судороги, обмороки, спазмы в животе. Смертность составляет менее одного случая на 100 000 пациентов [15].

Реакции гиперчувствительности к контрастным веществам включают анафилаксию, опосредованную IgE, активацией тучных клеток, высвобождением гистамина, кинина и комплемента, ингибированием ферментов, агрегацией тромбоцитов [15].

Замедленные реакции на РКС, как правило, кожные (частота варьирует от 1 % до 23 %), включают сыпь, покраснение и отёк кожи, иногда связаны с тошнотой, рвотой и головокружением, начинаются через 1 час или позднее (обычно через 6–12 часов) после введения контрастного вещества.

Патофизиология замедленных кожных реакций является предметом обсуждения, но, вероятно, связана с опосредованной Т-клетками отсроченной гиперчувствительностью [23, 24]. Замедленные реакции могут быть от умеренных до тяжёлых, часто не доводятся до сведения радиолога и приписываются другим причинам [23]. Поскольку пациенты, как правило, покидают отделение радиологии в течение получаса после введения контрастного вещества, эти реакции редко наблюдаются врачом, контролирующим введение контрастного вещества. Неблагоприятные отсроченные кожные явления отмечены значительно чаще ( $p < 0,05$ ) на приём димерных неионных РКС (16,4 %), чем на мономерные неионные контрастные препараты (9,7 %) [15].

Наблюдаемые в клинических условиях кожные реакции на введение РКС различаются по размеру и форме, обычно сопровождаются кожным зудом. По большей части реакции купируются самостоятельно, либо симптомы устраняются с помощью кортикостероидных кремов. Предварительная подготовка пациентов с введением кортикостероидов и антигистаминных препаратов снижает вероятность клинических проявлений аллергических реакций [23].

Безопасность лучевых исследований с контрастированием остаётся важной задачей клинического применения РКС [25]. Необходим анализ выявленных НПП на введение РКС в зависимости от структуры и свойств препаратов.

### Цель исследования / Aim of study

Сравнительная оценка неблагоприятных побочных реакций, возникших у пациентов при выполнении диагностических исследований с применением высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств.

### Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективный анализ возникновения НПП на введение рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике с использованием формы «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» Приложения № 1 к приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 № 46039), которая включает целый ряд показателей, оценивающих состояние пациента, наличие/отсутствие аллергических реакций, дозу РКС, другие лекарственные препараты, принимаемые пациентом в течение последних 3 месяцев.

В исследование включено 52 пациента, которым проводилось диагностическое исследование с применением РКС в период с 2014 по 2021 г. в медицинских учреждениях города Воронежа и Воронежской области.

Степень достоверности причинно-следственной связи «РКС-вещество — НПП» определялась с помощью алгоритма Наранжо, который представляет собой опросник, состоящий из 10 вопросов, требующих ответа «да/нет/неизвестно». Ответы оценивались в баллах от -1 до +2 и суммировались, полученный результат соотносился с категориями степеней достоверности

взаимосвязи «лекарственный препарат — НПП»: «определённая» — 9 и более баллов (что встречается крайне редко), «вероятная» — 5–8 баллов, «возможная» — 1–4 балла, «сомнительная» — 0 и менее баллов [26].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel (2010). Качественные и порядковые данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки статистической значимости различий использовались хи-квадрат (с поправкой Йейтса в случаях малого объёма выборок) и точный критерий Фишера. Различия оценивались как достоверные при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты / Results

В исследование включено 52 извещения о НПП от пациентов в возрасте от 6 до 82 лет, направленные в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств в течение 2014–2021 гг. Средний возраст пациентов — медиана 48,5 года (25 и 75 перцентили — 21,8 и 65 лет). Детей — 8 человек (15,4%), взрослых — 44 пациента (84,6%). Женщин — 31 (59,6%), мужчин — 21 (40,4%),  $\chi^2=0,971$ ,  $p=0,325$ .

Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) [27] все лекарственные препараты, которые назначались пациентам, входили в группу рентгеноконтрастных веществ, включая йодсодержащие высокоосмолярные рентгеноконтрастные вещества (V08AA) и йодсодержащие низкоосмолярные вещества (V08AB) (табл. 1).

С учётом вводимых РКС сформированы две группы наблюдения: 1-я группа ( $n=21$ ) — пациенты с НПП на введение высокоосмолярных препаратов, 2-я группа ( $n=31$ ) — пациенты с НПП на низкоосмолярные препараты. Распределение пациентов двух групп по половому признаку и возрасту, условиям введения РКС достоверно не различалось (табл. 2).

Все препараты вводились внутривенно согласно инструкциям по медицинскому применению — 18 пациентам (34,6%) в амбулаторно-поликлинических условиях, 34 пациентам (65,4%) — в стационаре.

Рентгеноконтрастные препараты, применявшиеся в исследовании

Таблица 1

Table 1

#### Radiographic contrast media used in the study

Рентгеноконтрастные высокоосмолярные вещества (V08AA)			Рентгеноконтрастные низкоосмолярные вещества (V08AB)		
Код АТХ	МНН	ТН	Код АТХ	МНН	ТН
V08AA01	Натрия амидотризоат	Тразограф	V08AB02	Йогексол	Омнипак
		Урографин			Юнигексол
		Новатризоат			Йопамидол
V08AA05	Йокситаламовая кислота	Телебрикс	V08AB05	Йопромид	Ультравист
			V08AB07	Йоверсол	Оптирей

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов, получавших рентгеноконтрастные препараты

Table 2

Comparative characteristics of patients receiving radiographic contrast media

Показатели	Группа 1 (приём высокоосмолярных РКС), абс. (%)	Группа 2 (приём низкоосмолярных РКС), абс. (%)	p
Всего человек	21	31	
Пол, муж., жен.	8 (38,1) 13 (61,9)	13 (41,9) 18 (58,1)	0,782
Возраст >18 лет 18–64 года >65 лет	3 (14,3) 12 (57,1) 6 (28,6)	6 (19,4) 19 (61,2) 6 (19,4)	0,711
Приём РКС: в стационаре, в амбулаторных условиях	18 (85,7) 3 (14,3)	16 (51,6) 15 (48,4)	0,017

В 98,1 % случаев степень достоверности причинно-следственной связи «РКС — вещество — НПР» оценивалась как «вероятная» (6–7 баллов по алгоритму Наранжо) и лишь у одного пациента (1,9%) как «возможная» (4 балла по алгоритму Наранжо, максимальное значение для данной категории).

Количество серьезных и несерьезных НПР по годам наблюдения представлено в табл. 3. Всего за период 2014–2021 гг. серьезных реакций выявлено — 28 (53,8%), несерьезных — 24 (46,2%).

Таблица 3

Частота регистрации НПР в 2014–2021 гг.

Table 3

The frequency of adverse drug reactions reported in 2014–2021

Год	НПР		В т.ч. серьезные	
	Абс.	%	Абс.	%*
2014	2	3,8	0	0
2015	5	9,6	4	80,0
2016	2	3,8	1	50,0
2017	7	13,6	2	28,6
2018	9	17,3	4	44,4
2019	9	17,3	5	55,6
2020	4	7,7	3	75,0
2021	14	26,9	9	64,3
Всего	52	100	28	53,8

Примечание: \* — указан % от всех НПР в данном году.

Note: \* — specified % of all ADR in the current year.

В 2014–2016 годах НПР регистрировались реже — всего 9 реакций, среди них 5 серьезных (55,6%) (рис. 1).

С 2017 по 2019 год частота регистрации НПР увеличилась, но встречаемость серьезных НПР не изменилась и составила — 11 реакций из 25 (44,0%),  $p=0,703$ . В 2020 году отмечалось уменьшение числа зарегистрированных случаев НПР, но в 2021 году их количество значительно увеличилось и превысило предыдущие периоды наблюдения.

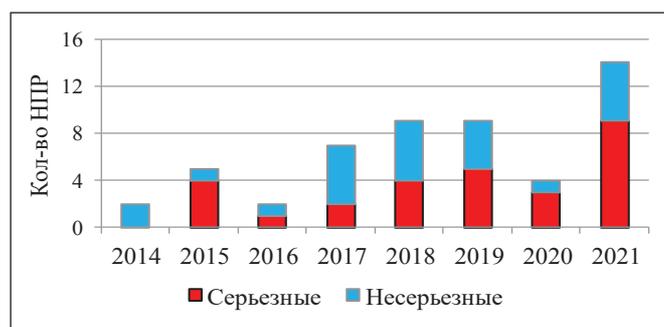


Рис. 1. Количество НПР на рентгеноконтрастные препараты в 2014–2021 гг.

Fig. 1. The number of adverse drug reactions to radiographic contrast media in 2014–2021

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

На протяжении всех лет наблюдения отмечалось изменение частоты НПР на высокоосмолярные и низкоосмолярные препараты (рис. 2). В 2014–2016 гг. чаще регистрировались НПР на высокоосмолярные препараты, в 2017–2019 гг. увеличилась частота НПР как на высокоосмолярные, так и на низкоосмолярные препараты, сохранялось небольшое преобладание НПР на высокоосмолярные препараты. В 2020–2021 гг. продолжился рост частоты встречаемости НПР на низкоосмолярные препараты, а частота регистрации побочных реакций на высокоосмолярные препараты уменьшилась.



Рис. 2. Частота регистрации НПР на высокоосмолярные и низкоосмолярные препараты в 2014–2021 гг.

Fig. 2. The frequency of adverse reaction to high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media reported in 2014–2021

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

Среди лекарственных препаратов чаще всего (38,5%) НПР вызывал натрия амидотризоат, затем — йопромид и йогексол (табл. 4). Значительно реже НПР встречались на другие РКС (йоверсол, йопамидол, йокситаламовая кислота), на которые были оформлены единичные извещения.

Таблица 4

**Рентгеноконтрастные препараты, на которые выявлены НПР в 2014–2021 гг.**

Table 4

**Radiographic contrast media for which adverse reactions were observed in 2014–2021**

Международное непатентованное наименование	Всего реакций		В т.ч. серьёзных	
	Абс.	%	Абс.	%*
Натрия амидотризоат	20	38,5	6	30,0
Йогексол	14	26,9	11	78,6
Йопромид	15	28,9	10	66,7
Йоверсол	1	1,9	1	100
Йопамидол	1	1,9	0	0
Йокситаламовая кислота	1	1,9	0	0
Всего	52	100	28	53,8

Примечание: \* — указан % от всех НПР на данный лекарственный препарат.

Note: \* — indicated % of all ADR for this drug.

Обращает внимание, что среди большого числа НПР серьёзные реакции на высокоосмолярный препарат натрия амидотризоат встречались в 30,0% случаев, а на низкоосмолярные препараты йогексол и йопромид в 78,6% и 66,7% соответственно (рис. 3).

Все лекарственные препараты, вызвавшие НПР, относились к водорастворимым нефротропным препаратам. С учётом осмолярности, 40,4% зарегистрированных НПР отмечено на введение высокоосмолярных препаратов и 59,6% случаев на йодсодержащие низкоосмолярные РКС (табл. 5). С учётом торговых наименований наиболее часто среди высокоосмолярных препаратов побочные эффекты фармакотерапии возникали на введение тразографа (19,2%) и урографина (11,5%), в группе йодсодержащих низкоосмолярных РКС — на приём ультрависта (27,7%) и омнипака (24,0%) (табл. 5).

Не выявлено различия в частоте встречаемости НПР на высоко- и низкоосмолярные РКС,  $\chi^2=0,971$ ,  $p=0,325$ , однако получены отличия частоты серьёзных НПР между указанными группами препаратов (рис. 4).

При применении высокоосмолярных РКС серьёзные побочные реакции (анафилактический шок, отёк Квинке и другие) регистрировались в 26,1% случаев, после приёма низкоосмолярных РКС — в 71,0%. Учитывая небольшой объём выборки, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил 7,429,  $p=0,007$ .

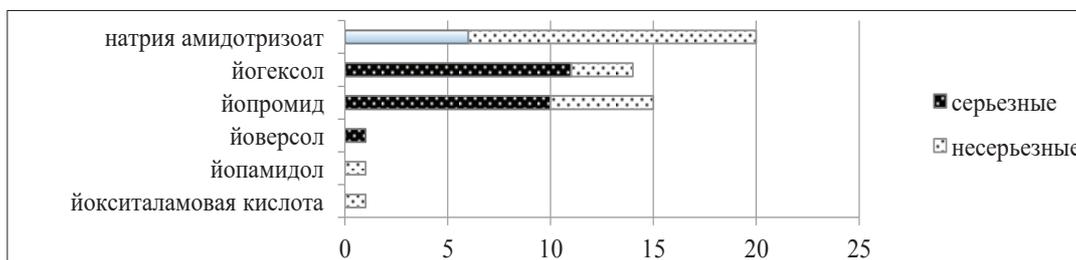


Рис. 3. Частота возникновения серьёзных НПР на приём РКС

Fig. 3. The frequency of serious adverse reactions to administration of radiographic contrast media

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

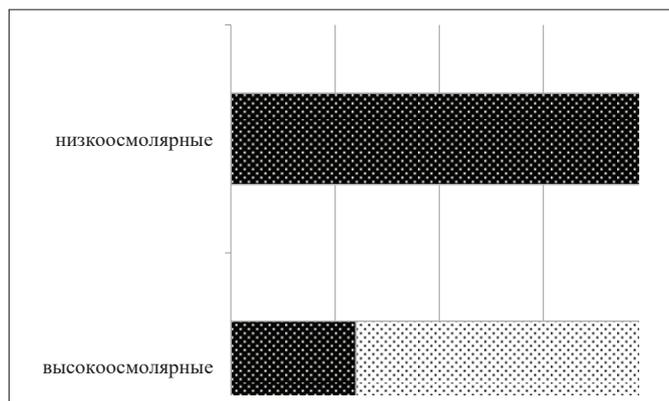
**Распределение НПР с учётом торговых наименований рентгеноконтрастных препаратов**

Таблица 5

**Distribution of adverse reactions taking into account trade names of radiographic contrast media**

Table 5

Группа	Количество НПР, абс. (%)	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Частота НПР, абс., %	
Высокоосмолярные РКС	21 (40,4)	Натрия амидотризоат	Тразограф	10	19,2
			Урографин	6	11,6
			Новатризоат	4	7,7
		Йокситаламовая кислота	Телебрикс	1	1,9
Низкоосмолярные РКС	31 (59,6)	Йогексол	Омнипак	13	25,0
			Юнигексол	1	1,9
		Йопромид	Ультравист	15	28,9
			Йопамидол	Йопамидол	1
		Йоверсол	Оптирей	1	1,9



**Рис. 4.** Частота серьёзных НПР высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС

**Fig. 4.** The frequency of serious adverse reactions to high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.  
Source: Batischeva GA, et al., 2022

Среди наиболее часто встречающихся НПР в клинических условиях были кожные реакции. На введение высокоосмолярных РКС кожный зуд отмечен у 28,6 % пациентов, крапивница — 33,3 %, гиперемия кожи — у 42,9 %. У пациентов в извещениях описаны гиперемия лица, уртикарная сыпь, эритема размером 1–2 см, гиперемия кожи живота.

Высокая частота кожных реакций установлена на приём низкоосмолярных РКС: кожный зуд возник в 38,7 % случаев, крапивница и уртикарная сыпь в 48,4 % случаев, гиперемия кожи в 32,3 % наблюдений. В извещениях у пациентов отмечен зуд волосистой части головы, сыпь на коже туловища и конечностей.

Редкими проявлениями НПР были «тошнота», «рвота», «металлический привкус во рту», «озноб», «acroцианоз», «головная боль», «головокружение», «беспокойство», «тремор в конечностях», «субфебрильная температура», каждая из которых наблюдалась только 1, реже 4 раза (табл. 6). В одном случае на следующий день после введения низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата отмечалось повышение креатинина и мочевины.

Клинические проявления НПР для каждого лекарственного препарата имели свои особенности. Лидирующие позиции в структуре НПР занимал натрия амидотризоат (тразограф, урографин, новатризоат), на введение которого отмечены как тяжёлые реакции (анафилактический шок, тахипноэ, жжение во всём теле), так и более лёгкие НПР (гиперемия кожи, зуд, локальный отёк, сыпь) (табл. 7).

Для низкоосмолярных препаратов снижение АД и анафилактический шок отмечены на приём йопромида (ультивист) и йогексола (омнипак). Кожные проявления НПР (крапивница, гиперемия кожи, сыпь)

Таблица 6

**Проявления побочного действия рентгеноконтрастных препаратов**

Table 6

**Side effects of radiographic contrast media**

Клинические проявления	Группа 1 (приём высокоосмолярных РКС), абс. (%)	Группа 2 (приём низкоосмолярных РКС), абс. (%)	p
Всего человек	21	31	
Жизнеугрожаемые состояния (анафилактический шок, артериальная гипотония, затруднение дыхания, тахипноэ, нарушение ритма)	6 (28,6)	13 (41,9)	0,492
Отёк Квинке	2 (9,5)	7 (22,6)	0,397
Кожный зуд	6 (28,6)	12 (38,7)	0,648
Крапивница, уртикарная сыпь	7 (33,3)	15 (48,4)	0,429
Гиперемия кожи, чувство жара	9 (42,9)	10 (32,3)	0,628
Субфебрильная температура	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Жжение в теле	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Озноб, акроцианоз, тремор	3 (14,3)	-	-
Рвота	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Тошнота	-	4 (12,9)	-
Металлический привкус во рту	-	1 (3,2)	-
Головная боль	1 (4,8)	-	-
Беспокойство	1 (4,8)	-	-
Головокружение	-	1 (3,2)	-
Нефротоксичность (повышение креатинина, мочевины)	-	1 (3,2)	-

Таблица 7

Клинические проявления НПР рентгеноконтрастных препаратов

Table 7

Clinical manifestations of adverse reactions to radiographic contrast media

МНН	ТН	Клинические проявления НПР
Натрия амидотризоат	Тразограф	Гиперемия кожи, гиперемия кожи живота, зуд и отёк нижнего века, анафилактический шок, отёк Квинке, затруднение дыхания, крапивница
	Урографин	Рвота, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, единичный элемент сыпи на щеке — пятно розового цвета, диаметром 1 см, сопровождающийся зудом, головная боль, беспокойство, общее тоническое напряжение без отключения сознания, «тремор в конечностях», уртикарная сыпь, гиперемия кожи щёк, озноб, акроцианоз, тахикардия, тахипноэ, кожный зуд, чувство «жара» в области лица и шеи, эритема
	Новатризоат	Гиперемия кожи, крапивница, зуд, сыпь, жжение во всём теле, слабость
Йокситаламовая кислота	Телебрикс	Крапивница, кожный зуд
Йопромид	Ультравист	Резкое падение АД, тошнота, гиперемия кожи, папулы, сыпь, зуд, отёк Квинке, першение в горле, кожный зуд волосистой части головы
Йогексол	Омнипак	Тошнота, отёк, ощущение жара, покраснение кожи, высыпания на коже туловища и конечностей, отёк губы и шеи, сыпь, снижение АД, головокружение, зуд, экстрасистолия, бледность кожных покровов, отёчность лица, рук и мочек ушей, спутанность сознания, коллаптоидное состояние, повышение креатинина и мочевины
	Юнигексол	Металлический привкус во рту, затруднение дыхания
Йоверсол	Оптирей	Крапивница
Йопамидол	Йопамидол	Рвота, повышение температуры

возникали на большинство низкоосмолярных РКС, за исключением йопамидола (табл. 7). Нефротоксичность наблюдалась у одного пациента на приём йогексола (омнипак). У пациентки 49 лет с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью после проведения коронарографии выявлено повышение уровня креатинина крови до 268 мкмоль/л, мочевины — до 15,5 ммоль/л при незначительно повышенном исходном уровне креатинина — 122,44 мкмоль/л (при норме до 106 мкмоль/л) и мочевины — 9,73 ммоль/л (при норме до 7,3 ммоль/л), уровень электролитов в пределах нормы.

Тяжесть клинических проявлений НПР отражалась в необходимости госпитализации. При НПР на приём высокоосмолярных РКС в амбулаторных условиях пациентам экстренной госпитализации не потребовалось. В случае возникновения НПР на низкоосмолярные препараты появление «серьёзной» НПР стало причиной госпитализации.

Фармакологическая коррекция проводилась при возникновении НПР у 48 пациентов (92,3 % случаев). При появлении серьёзных НПР вводили глюкокортикостероиды — дексаметазон 16–32 мг в сутки либо преднизолон 90–150 мг в сутки. В зависимости от тяжести клинических проявлений назначали антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин), вазопрессорные средства (адреналин, допамин), растворы электролитов (хлорид натрия, стерофундин, раствор Рингера).

В 4 случаях (7,7 %) при наличии умеренных проявлений НПР (рвота, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, гиперемия кожи живота, зуд и отёк нижнего века, кожный зуд) фармакотерапия не проводилась. Реакция купировалась самостоятельно спустя некоторое время после отмены препарата.

Анализ данных, полученных из зарегистрированных извещений о НПР на высоко- и низкоосмолярные рентгеноконтрастные препараты, с учётом пола, аллергологического анамнеза, приёма препаратов других фармакологических групп показал, что только 6 пациентов (11,5 %) имели аллергологический анамнез, у 38 пациентов (73,1 %) возникновение побочной реакции на фармакотерапию было впервые, а у 8 пациентов (15,4 %) сведения о наличии аллергических реакций ранее, до приёма РКС отсутствовали, что затрудняло прогноз возникновения НПР.

В клинических условиях у пациентов, принимавших низкоосмолярные РКС, чаще в анамнезе регистрировалась лекарственная аллергия, но, учитывая маленький объём выборки, достоверных отличий не получено.

Одним из возможных факторов риска НПР на введение РКС могли стать реакции лекарственного взаимодействия в условиях полипрагмазии. Все пациенты, которым рентгеноконтрастное исследование проводилось в стационаре, кроме РКС, получали от 1 до 11 препаратов одновременно, в среднем 4 лекарственных препарата. Так, у пациентки 65 лет, которая

Факторы, характеризующие пациентов с НПР на приём РКС

Table 8

Characteristics of patients with adverse reactions to administration of radiographic contrast media

Показатели	Высокоосмолярные		Низкоосмолярные		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Пол — женщины	13	61,9	18	58,1	0,992**
Наличие в анамнезе лекарственной аллергии	1 (из 16 пациентов)	6,3	5 (из 28 пациентов)	17,9	0,392*
Наличие одновременно принимаемых лекарств	9 (пациентов)	42,9	13 (пациентов)	41,9	0,826**
Количество одновременно принимаемых лекарств — медиана (25; 75 перцентиль)	4 (2; 5)		3 (2; 6)		0,922***

Примечания: \* — точный критерий Фишера; \*\* —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; \*\*\* — критерий Манна — Уитни.

Notes: \* — the exact Fisher criterion; \*\* —  $\chi^2$  with the Yates correction; \*\*\* — the Mann-Whitney criterion.

принимала 9 лекарственных препаратов одновременно с РКС йопромидом (ультравист), возникла тяжёлая НПР в форме отёка Квинке, и состояние оценивалось как «угроза жизни». Пациенту 63 лет, который получал 11 лекарственных препаратов одновременно с РКС йогексолом (омнипак), потребовался перевод в реанимационное отделение, так как проявлениями НПР были головокружение и нарушения сердечного ритма (экстрасистолы).

Анализ факторов, предрасполагающих к развитию аллергии на лекарственные препараты в указанных группах пациентов, не выявил различий между пациентами, получавшими высоко- и низкоосмолярные РКС, по полу, данным аллергологического анамнеза, наличию или отсутствию одновременно принимаемых лекарств и их количеству.

Исход НПР на введение РКС был достаточно благоприятным. После приёма высокоосмолярных РКС отмечено выздоровление у 12 пациентов (57,1%), в остальных случаях — улучшение состояния. После введения низкоосмолярных РКС у 18 пациентов (58,1%) отмечено выздоровление без последствий, у 12 (38,7%) — улучшение состояния.

Полученные данные указывают на обратимость реакций, возникших на введение РКС для большинства пациентов обеих групп наблюдения.

**Обсуждение / Discussion**

Безопасность лекарственных средств является одним из наиболее актуальных вопросов, так как осложнения фармакотерапии имеют значительные медицинские, социальные и экономические последствия. Эксперты оценивают НПР как четвертую по значимости причину смерти пациентов [28]. Очевидно, что, несмотря на клинические испытания ЛП, избежать нежелательных эффектов фармакотерапии в ежедневной медицинской практике невозможно. С целью мониторинга побочного действия препаратов и дальнейшего принятия мер для их устранения и предупреждения, в Российской Федерации проводится регистрация НПР на лекарственные препараты.

В проведённом исследовании представлены результаты контроля побочного действия рентгеноконтрастных препаратов в медицинских организациях города Воронежа и Воронежской области за 2014–2021 годы.

Выявленное в ходе исследования увеличение количества реакций в 2017–2019 и 2021 годах, по сравнению с 2014–2016 гг., возможно, связано с более широким внедрением в клиническую практику лучевых исследований с контрастным усилением, а также доступностью медицинской помощи с применением современного диагностического оборудования.

С другой стороны, рост зарегистрированных НПР в медицинских организациях Воронежской области в период с 2017 года может быть обусловлен увеличением требований к регистрации НПР, проведением информационной работы среди врачей лечебных учреждений области сотрудниками регионального подразделения по мониторингу безопасности лекарственной терапии.

В последние годы специалисты отмечают высокую частоту НПР при проведении диагностических исследований [2, 29], возможность появления различных по тяжести побочных эффектов, включая аллергические, анафилактические и кожные реакции [22, 30]. Наиболее значительные побочные проявления РКС включают реакции гиперчувствительности, дисфункцию щитовидной железы и нефропатию, вызванную контрастом [15].

Применяемые в настоящее время контрастные вещества созданы на основе химической модификации 2,4,6-трийодированного бензольного кольца. Йодированные рентгеноконтрастные препараты, как правило, классифицируются как ионные/неионные, мономерные/димерные. Появление в клинической практике рентгеноконтрастных препаратов с различными химическими свойствами (осмолярность) послужило основанием для прогноза переносимости РКС [4].

Результатом проведённого исследования явилась регистрация у пациентов побочных эффектов РКС, которые проявлялись от состояний, вызывающих

лёгкое беспокойство (зуд, гиперемия кожи), до угрожающих жизни чрезвычайных ситуаций (анафилактический шок, бронхоспазм, нарушения ритма сердца).

Частота возникновения НПР на высоко- и низкоосмолярные РКС в клинической практике достоверно не различалась, 40,4 % зарегистрированных НПР отмечено на приём высокоосмолярных препаратов (натрия амидотризоат, йоксигаламовая кислота), а в 59,6 % случаев причиной регистрации НПР стало введение йодсодержащих низкоосмолярных РКС (йогексол, йопамидол, йопромид, йоверсол). В 2020–2021 гг. отмечено увеличение регистрации НПР на низкоосмолярные препараты, что может быть обусловлено более частым использованием РКС данной группы.

Начиная с 2017 года количество выявленных НПР увеличилось, однако встречаемость серьёзных побочных реакций не изменилась и составила — 23 реакции из 43 (53,5 %). Полученные данные связаны с сохранением соотношения серьёзных и несерiousных реакций при широком использовании РКС в клинической практике.

Важно отметить более высокую частоту жизнеугрожающих состояний (анафилактический шок, артериальная гипотония, нарушение сердечного ритма, затруднение дыхания, головокружение) у пациентов, получавших низкоосмолярные РКС. В проведённом исследовании серьёзные реакции были у 70,2 % пациентов, которым вводили низкоосмолярные РКС, и у 28,6 % пациентов, получавших высокоосмолярные ЛП ( $p=0,007$ ). У остальных пациентов после введения РКС наблюдались НПР в более лёгкой форме (сыпь после проведения вмешательства, приливы, тошнота, рвота, потоотделение, озноб, тремор), что приводило к необходимости введения антигистаминных препаратов либо самостоятельному устранению клинических проявлений.

В результате исследования отмечены особенности НПР для отдельных РКС. Наиболее широкий диапазон побочных эффектов в группе высокоосмолярных препаратов отмечен для натрия амидотризоата, который стал причиной регистрации НПР в 42,3 % случаев. При этом введение натрия амидотризоата (тразограф, урографин, новатризоат) только у 27,3 % пациентов вызывало тяжёлые реакции (анафилактический шок, тахипноз, жжение во всём теле), в остальных случаях отмечены лёгкие НПР (гиперемия кожи, зуд, локальный отёк, сыпь).

Для низкоосмолярных препаратов серьёзные реакции (снижение артериального давления и анафилактический шок) отмечены на приём йопромид (ультравист) и йогексола (омнипак), что составило 66,7 % и 23,1 % соответственно от всех НПР на каждый препарат. Более лёгкие проявления НПР для йопромид встречались в 33,3 % случаев, йогексола — у 69,8 % пациентов. У одного пациента на приём йогексола (омнипак) отмечено развитие нефротоксичности, проявляющееся повышением креатинина и мочевины

в сыворотке крови. Развитие данной реакции наблюдалось на фоне исходного нарушения функции почек и наличия коморбидной патологии у пациента.

Среди отмеченных в клинической практике НПР преобладали реакции гиперчувствительности немедленного типа, что делало обоснованным применение вазопрессорных препаратов (эпинефрин), глюкокортикостероидов (преднизолон или дексаметазон) и антигистаминных средств. У большинства пациентов побочные реакции закончились выздоровлением, что указывало на успешность проводимой терапии.

Таким образом, результаты исследования выявили побочные эффекты высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС, которые протекали преимущественно в виде гиперергических реакций немедленного типа.

В 42,3 % случаев причиной НПР являлось введение высокоосмолярного препарата натрия амидотризоата. В группе низкоосмолярных препаратов наиболее часто НПР вызывали йопромид и йогексол — в 28,9 % и 26,9 % соответственно.

Высокая частота серьёзных реакций с риском жизнеугрожающих состояний отмечена на приём низкоосмолярных препаратов (70,9 %), особенно йопромид, по сравнению с высокоосмолярными РКС (27,3 %), однако отмеченное у пациентов улучшение состояния указывает на возможность положительного исхода.

В клинической практике можно рекомендовать более тщательно осуществлять стратегию отбора пациентов при проведении рентгеноконтрастного исследования с использованием свойств препаратов, оценивая обоснованность клинических показаний, риски и пользу, и действовать в интересах каждого отдельного пациента в соответствии с Методическими рекомендациями [31].

В перспективе исследований важно определить причинно-следственные связи в зависимости от возраста и пола пациентов, наличия полипрагматии, потенциальных реакций лекарственного взаимодействия, что возможно при увеличении числа наблюдений.

#### Ограничения исследования / Study limitation

Исследование включало анализ извещений о побочных реакциях, поданных врачами в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Воронежской области. Увеличение выявления НПР в течение анализируемого периода может быть связано как с большей частотой использования рентгеноконтрастных средств и, соответственно, с увеличением количества побочных реакций, так и с улучшением организации системы фармаконадзора в Воронежской области. Разная частота выявления побочных реакций на препараты может быть связана с неодинаковой частотой применения препаратов, изменением методов исследования и подходов к использованию РКС.

### Заключение / Conclusion

Современные рентгенологические методы включают использование контрастных препаратов, необходимых для улучшения визуализации внутренних органов. Рентгеноконтрастные средства характеризуются высокой частотой побочных реакций, зависящей от физико-химических свойств препаратов. На протяжении исследуемого периода, с 2014 по 2021 год отмечалось увеличение частоты регистрации НПР на РКС. С 2014 по 2019 год чаще регистрировались НПР на высокоосмолярные препараты (натрия амидотризоат), в 2020–2021 годах — на низкоосмолярные (йопронид и йогексол). При сравнении побочных реакций на высоко- и низкоосмолярные РКС выявлено более частое развитие серьезных НПР (анафилактический шок, артериальная гипотензия) на низкоосмолярные РКС по сравнению с высокоосмолярными. Наиболее часто среди всех НПР регистрировались кожные реакции (гиперемия кожи, крапивница, кожный зуд). У большинства пациентов побочные реакции регистрировались впервые, при этом одновременно с рентгеноконтрастными средствами пациенты принимали от 1 до 11 препаратов. Все побочные реакции были обратимы, закончились улучшением состояния и выздоровлением. Полученные результаты могут помочь при выборе рентгеноконтрастных средств и проведении рентгенологических исследований пациентам.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Благодарности.** Благодарим врачей — клинических фармакологов города Воронежа и Воронежской области, активно участвующих в мониторинге безопасности лекарственных средств.

**Acknowledgments.** We thank the doctors — clinical pharmacologists of the city of Voronezh and the Voronezh region, who are actively involved in monitoring the safety of medicines.

**Участие авторов.** Батищева Г. А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; Жданова О. А. — написание текста, статистическая обработка данных; Перова Н. Н., Ряскин К. А. — сбор, анализ и систематизация данных; Котельникова Т. Е. — написание и редактирование текста, оформление статьи; Гончарова Н. Ю. — анализ литературных данных, интерпретация результатов.

**Participation of authors.** Batischeva GA — model development, analysis and interpretation of results, writing the text of the article; Zhdanova OA — writing the text of the article, statistical processing of data; Perova NN, Ryaskin KA — collection, analysis and systematization of data; Kotelnikova TE — writing and editing the text, the design of the article; Goncharova NY — analysis of literature data, interpretation of results.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

**Батищева Галина Александровна**

e-mail: bat13@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

SPIN-код: 2285-1917

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Жданова Ольга Александровна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: olga.vr9@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

SPIN-код: 1235-9770

д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Batischeva Galina A.**

e-mail: bat13@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

SPIN code: 2285-1917

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Zhdanova Olga A.**

*Corresponding author*

e-mail: olga.vr9@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

SPIN code: 1235-9770

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Перова Наталья Николаевна**

e-mail: natalyanp@yandex.ru

SPIN-код: 8327-0100

ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Котельникова Татьяна Евгеньевна**

e-mail: dkbfarm@yandex.ru

SPIN-код: 1566-6845

к. м. н., доцент кафедры производственной медицины ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Гончарова Наталья Юрьевна**

e-mail: \_sumerki\_@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

SPIN-код: 4944-1371

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Ряскин Кирилл Александрович**

e-mail: ryaskin.kirill@mail.ru

SPIN-код: 8244-4172

аспирант кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

**Perova Natalia N.**

e-mail: natalyanp@yandex.ru

SPIN code: 8327-0100

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Kotelnikova Tatiana E.**

e-mail: dkbfarm@yandex.ru

SPIN code: 1566-6845

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Industrial Medicine of IAPE FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Goncharova Natalya Yu.**

e-mail: \_sumerki\_@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

SPIN code: 4944-1371

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Ryaskin Kirill A.**

e-mail: ryaskin.kirill@mail.ru

SPIN code: 8244-4172

Postgraduate student of the Department of Instrumental Diagnostics FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

**Список литературы / References**

1. Фоминых В. П., Финешин И. Н., Шариков П. В. Рентгеноконтрастные препараты. Взгляд реаниматолога. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012;2(1):35–43. [Fominyh VP, Fineshin IN, Sharikov PV. Roentgen contrast media. View of resuscitator. *Russian electronic journal of radiology*. 2012;2(1):35–43. (In Russ).].
2. Ахмедзянова Д. Г., Рахматуллина Н. М., Сибгатуллина Н. А. и др. Острые побочные реакции на введение рентгеноконтрастных веществ в практике врача. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):100–4. [Akhmedzyanova DG, Rakhmatullina NM, Sibgatullina NA, et al. Acute adverse reactions for contrast medium infiltration in medical practice. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5):100–4. (In Russ).]. doi: 10.20969/vskm.2018.11(5).100–104
3. Крылова А. И., Сотникова Е. А., Гольбиц А. Б. Лучевые исследования с контрастным усилением у детей. *Педиатр*. 2016;7(1):111–9. [Krylova AI, Sotnikova EA, Golbits AB. The use of contrast media in radiology in children. *Pediatrician*. 2016;7(1):111–9. (In Russ).]. doi: 10.17816/ped71111-119
4. Раптанова В. А., Сперанская А. А., Прошин С. Н. Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств). *Педиатр*. 2016;7(1):97–105. [Raptanova VA, Speranskaya AA, Proshin SN. Proshin contrast-induced nephropathy (pharmacology of x-ray contrast agents). *Pediatrician*. 2016;7(1):97–105. (In Russ).]. doi: 10.17816/ped7197-105
5. Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK et al. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *European Radiology*. 2004;14(5):902–7. doi: 10.1007/s00330-004-2238-z
6. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100): S3–7. doi: 10.1038/sj.ki.5000366
7. Moisey RS, McPherson S, Wright M, Orme SM. Thyroiditis and iodide mumps following an angioplasty. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1250–2. doi: 10.1093/ndt/gfl777
8. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(3):294–301. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5
9. Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(5):292–9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x
10. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):414–9. doi: 10.1097/MED.0b013e3283565bb2
11. Eng PHK, Cardona GR, Fang S et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404–10. doi: 10.1210/endo.140.8.6893
12. Martins MC, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(4):239–44. doi: 10.1007/BF03349973
13. Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):107–15. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.010
14. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):153–9. doi: 10.1001/archinternmed.2011.677
15. Thomson KR, Varma DK. Safe use of radiographic contrast media. *Aust Prescr*. 2010;33:35–7. doi: org/10.18773/austprescr.2010.006
16. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid*. 2004;14(7):521–4. doi: 10.1089/1050725041517075
17. Петров В. И., Кудашева А. А., Фролов Д. В. Контраст-индуцированная нефропатия: распространённость, диагностика, меры профилактики и лечение. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):7–18. [Petrov VI, Kudasheva AA, Frolov DV. Contrast-induced nephropathy: prevalence, diagnosis, prevention and treatment. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):7–18. (In Russ).]. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-7-18
18. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):4–9. doi: 10.2215/CJN.05200709
19. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology*. 2010;256(1):21–8. doi: 10.1148/radiol.10092000

20. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1242–3. doi: 10.2215/CJN.03470708
21. Цыгина Е. Н., Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г. и др. Исследование безопасности неионных рентгеноконтрастных средств и их влияния на функциональные и метаболические показатели у детей с нефропатиями. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(2):78–82. [Tsygina EN, Smirnov IE, Kucherenko AG et al. Studies of safety and functional and metabolic effects of non-ionic contrast media in children with nephropathies. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(2):78–82. (In Russ).]
22. Lightfoot CB, Abraham RJ, Mammen T et al. Survey of radiologists' knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. *Radiology*. 2009;251(3):691–6. doi: 10.1148/radiol.2513081651
23. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW et al. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010;255(3):764–71. doi: 10.1148/radiol.10091848
24. Keller M, Lerch M, Britschgi M et al. Processing-dependent and -independent pathways for recognition of iodinated contrast media by specific human T cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):257–68. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03425.x
25. Chiu T-M, Chu S-Y. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Biomedicines*. 2022;10(5):1036. doi: 10.3390/biomedicines10051036
26. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала: методические рекомендации / под редакцией М. В. Журавлёвой. — М., 2019. [Standartnaya operatsionnaya protsedura monitoringa effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoy sistemy zdavookhraneniya goroda Moskvy dlya vrachei obshchei praktiki i srednego meditsinskogo personala: metodicheskie rekomendatsii / ed. by Zhuravleva MV. — Moscow, 2007. (In Russ).]
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019.
28. Петрухина И. К., Куркин В. А., Ежков В. Н. Результаты мониторинга неблагоприятных побочных реакций при применении лекарственных препаратов в регионах Приволжского федерального округа. *Фундаментальные исследования*. 2015;2(14):3126–30. [Petrukchina IK, Kurkin VA, Ezhkov VN. Monitoring of the adverse reactions of the prescribed medicinal drugs in the Volga federal district. *Fundamental Research*. 2015;2(14):3126–30. (In Russ).]
29. Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А. Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в республике Крым. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(6):344–53. [Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA. Investigation of the safety of radiopaque compounds based on notification cards on adverse reactions registered in the republic of Crimea. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2020;101(6):344–53. (In Russ).] doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353
30. Aykan AÇ, Aykan DA, Katırcıbaşı MT, Özgül S. Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention. *Kardiologiya*. 2020;60(10):62–5. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1117
31. Гомболевский В. А., Лайпан А. Ш., Бадюл М. И. и др. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике. — М., 2018. — (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики; вып. 15). [Gomboleviskii VA, Laipan ASH, Badyul MI et al. Osobennosti primeneniya kontrastnykh preparatov v luchevoi diagnostike. — Moscow, 2018. — (Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki; is. 15). (In Russ).]

# Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор»

Сыраева Г. И.<sup>1,2</sup>, Василюк В. Б.<sup>1,3</sup>, Верведа А. Б.<sup>1,4</sup>, Фарапонова М. В.<sup>1</sup>, Колбин А. С.<sup>2</sup>, Боровская В. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — 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

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

<sup>4</sup> — ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация.** Нестероидные противовоспалительные средства широко применяются пациентами и медицинскими работниками, как на территории Российской Федерации, так и за рубежом. Несмотря на устоявшееся общественное мнение о безопасности данной группы лекарственных средств, их применение ассоциировано с токсическими реакциями. В настоящем исследовании проанализирована выгрузка национальной базы данных «Фармаконадзор» за 11 лет (за период с 2010 по 2020 г.) с определением основных представителей данного класса медикаментов, вызывающих нежелательные реакции. Для сравнения нескольких независимых выборок пациентов, получавших разные МНН группы НПВС, применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA) с применением пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0. На основании полученных результатов можно заключить, что основная доля нежелательных реакций (НР) ассоциирована с женским полом и применением метамизола натрия. Кроме того, зарегистрированы НР, окончившиеся летальным исходом, большая часть которых связана с применением парацетамола.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; нестероидные противовоспалительные средства; нежелательные реакции; АИС РЗН; лекарственное поражение печени

## Для цитирования:

Сыраева Г. И., Василюк В. Б., Верведа А. Б., Фарапонова М. В., Колбин А. С., Боровская В. Г. Токсические реакции нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации, анализ национальной базы «Фармаконадзор». *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):73–82. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-73-82>

**Поступила:** 01 ноября 2022 г. **Принята:** 18 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

## Toxic reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation, analysis of the national database “Pharmacovigilance”

Syraeva GI<sup>1,2</sup>, Vasilyuk VB<sup>1,3</sup>, Faraponova MV<sup>1</sup>, Verveda AB<sup>1,4</sup>, Kolbin AS<sup>2</sup>, Borovskaya VG<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — The Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> — 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

<sup>3</sup> — North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> — Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

**Abstract.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used by patients and medical workers, both in the Russian Federation and abroad. Despite the well-established public opinion about the safety of this group of drugs, their use is associated with toxic reactions. This study analyzed the download of the national database “Pharmacovigilance” for 11 years (for the period 2010 to 2020) with the identification of the main representatives of this class of drugs that cause adverse reactions. To compare several independent samples of patients who received different groups of NSAIDs, Kruskal-Wallis ANOVA rank analysis of variations was used using Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0 packages. Based on the results obtained, it can be concluded that the main proportion of adverse drug reactions (ADR) is associated with the female sex and the use of metamizole sodium. In addition, fatal AEs have been reported, most of which are associated with the use of paracetamol.

**Keywords:** pharmacovigilance; non-steroidal anti-inflammatory drugs; adverse reactions; AIS RZN; drug-induced liver injury

**For citations:**

Syraeva GI, Vasilyuk VB, Faraponova MV, Verveda AB, Kolbin AS, Borovskaya VG. Toxic reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation, analysis of the national database "Pharmacovigilance". *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):73–82. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-73-82>

**Received:** November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

## Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются самой востребованной группой безрецептурных медикаментов в мире. В соответствии с данными литературных источников, более 60 миллионов американцев ежедневно употребляют этот класс медикаментов [1, 2]. В рекомендуемых дозах приём НПВС относительно безопасен, но случайная или преднамеренная передозировка из-за безрецептурной продажи и узкого терапевтического индекса может вызвать тяжёлые нежелательные лекарственные реакции (НР), которые могут быть расценены как лекарственное поражение печени (англ. DILI — drug-induced liver injury) [3] данной группы медикаментов. Описаны клинические случаи фатальной гепатотоксичности НПВС (в частности, при применении МНН: парацетамол), вызванной преднамеренной передозировкой у взрослых [4].

В ходе изучения Государственного реестра лекарственных средств установлено, что на фармацевтическом рынке РФ ассортимент НПВС составляет 566 торговых наименований с учётом производителя и лекарственной формы (без учёта формы выпуска). Наибольшую долю среди всех НПВС, включённых в ГРЛС, занимают диклофенак (21,9%), метамизол натрия (14,7%), ацетилсалициловая кислота (12,7%), ибупрофен (9,7%), мелоксикам (8,1%), кетопрофен (8,0%) и нимесулид (4,1%) (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). НПВС производят более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира. На долю отечественных ЛС в РФ приходится 43,1% рынка НПВС. Соответственно, отечественный рынок НПВС представлен широким ассортиментом, который не регулируется рецептурным отпусканием, а также со стороны регулятора не регламентирована дозировка отпускаемых ЛС группы НПВС.

Анализ существующих открытых литературных источников показывает, что исследователей всё чаще интересуют вопросы изучения токсичности ЛС, в том числе и изучение безопасности применения НПВС [5]. Риск развития токсичности НПВС заложен в особенностях фармакокинетики данной группы медикаментов. Большинство представителей данной группы относятся к группе лекарственных средств с высоким печёночным клиренсом: всего около 3% (2–4%) экскретируется в неизменённом виде. А именно ЛС с высоким (>50%) уровнем биотрансформации обладают наибольшим гепатотоксическим потенциалом [6].

Риск развития нежелательных реакций в том числе обусловлен общими характеристиками популяции, которая подвержена воздействию НПВС. В первую очередь — это те пациенты, которым необходим анальгетик-антипиретик для снижения интоксикационного и лихорадочного синдромов. Во вторую очередь — те субъекты, которые нуждаются в купировании болевого синдрома. И если во втором случае статистически чаще НПВС получают люди трудоспособного возраста [7], то в первом случае речь, главным образом, идёт о педиатрической популяции.

## Цель / Aim

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

## Материалы и методы / Materials and methods

Для отслеживания токсичности ЛС на пострегистрационном этапе в мировой практике фармаконадзора внедрён и активно используется метод сбора информации о безопасности лекарственных средств путём формирования и направления автоматического отчёта в виде спонтанного сообщения (СС) в контролирующий (регуляторный) орган. В РФ роль регуляторного органа по вопросам фармакобезопасности возложена на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Для централизованного сбора сведений используется автоматизированная база данных «Фармаконадзор» (АИС РЗН) [8]. Внесение информации в АИС РЗН осуществляется на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор» [9]. Для всесторонней оценки события, связанного с развитием НР, в общемировой и российской практике формируют карты извещения, в которых репортер (лицо, предоставляющее сведения в АИС РЗН) предоставляет определенный объём информации — информацию о пациенте, подозреваемом ЛС, нежелательном явлении/реакции и лице, сообщившем о событии, также учитывается наличие и/или отсутствие критерия(ев) серьёзности и ожидаемость (предвиденность) события. К серьёзным сообщениям, т.е. к тем, информацию о которых следует репортировать регуляторным органам, относят случаи, потребовавшие госпитализации или её продления, смерть, угрожающие жизни

состояния, развитие постоянной нетрудоспособности [10]. Кроме того, указывают МНН, торговое наименование (ТН) ЛС, которое вызвало НР, его дозировку, даты начала и окончания, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, вносятся данные о сопутствующей терапии, пробы с повторным назначением (rechallenge) и отменой подозреваемого лекарственного средства (если применимо) [11]. Кодирование НР в Автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС РЗН) с апреля 2019 года происходит с использованием классификатора MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs). Определение валидности СС проводили по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [12]. Математико-статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0. Данные базы АИС РЗН были проанализированы на предмет нормальности, для этой цели применялся критерий W Шапиро — Уилка. Нормально распределённые данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и среднего квадратического отклонения (SD): (M±SD),

асимметрично распределённые — медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения: Me (Min; Max). Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (встречаемость признака, Абс, ед.), относительных частот (Отн, ppb) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) доли (НГ ДИ, ppb и ВГ ДИ, ppb).

Для сравнения нескольких независимых выборок (т.е. выборок пациентов, получавших разные МНН группы НПВС) применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA). В случае установления статистически значимых различий между всеми группами для выявления различий между отдельными группами был применён апостериорный метод «Сравнение средних рангов для всех групп» (непараметрический Dunn test), учитывающий проблему множественных сравнений. Оценка влияния различных факторов (конфаундеров) проведена с использованием модулей программы STATISTICA 10.0.

### Результаты / Results

В рамках этапности работы, первоначально была запрошена и проанализирована выгрузка из национальной базы АИС РЗН (рис. 1).

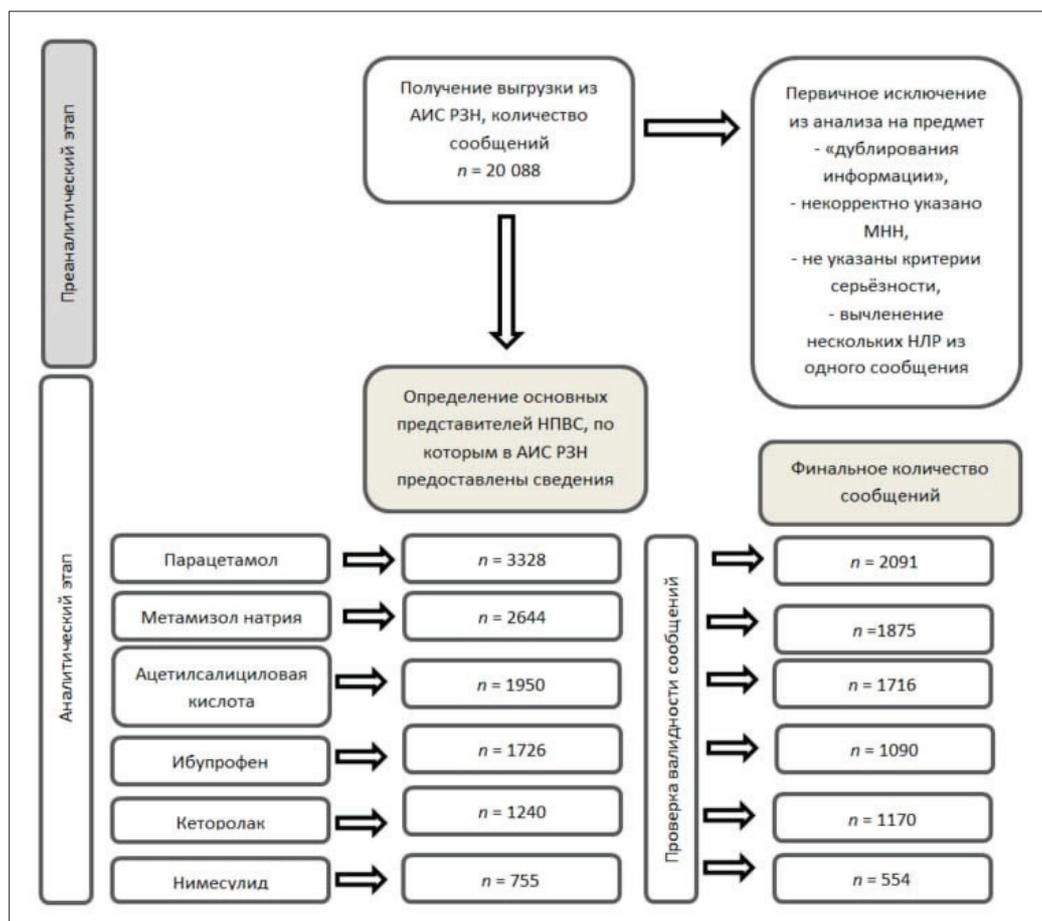


Рис. 1. Блок-схема с описанием ступеней анализа при работе с сообщениями из Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора

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

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, при работе с сообщениями информация была проанализирована на предмет дублирования, а также корректности предоставления данных (в одном сообщении могло быть закодировано более одного события, либо могло быть представлено несколько последующих сообщений типа “follow-up”), ввиду чего итоговое количество НР было меньше. В отношении ряда МНН количество НР преваляло — это парацетамол (2091 (10,4 %)), метамизол (1875 (9,3 %)), АСК (1716 (18,5 %)), ибупрофен (1090 (5,4 %)), кеторолак (864 (4,3 %)) и нимесулид (554 (2,8 %)).

Ввиду относительно большого количества информации были проанализированы, главным образом, демографические показатели пациентов, данные о НР которых внесены в АИС РЗН.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика частот встречаемости НР, усреднённых за 11 лет (2010–2020 гг.), для анализируемых МНН с учётом гендерной принадлежности (данные ранжированы по убыванию встречаемости).

Анализ данных таблицы 1 показал, что усреднённая за 1 год частота НР статистически значимо различалась по гендерной принадлежности как для объединённой группы анализируемых МНН, так и для отдельных препаратов. Относительная частота встречаемости НР (Отн) в группе «все препараты» среди лиц женского пола была почти в 2 раза статистически значимо больше по сравнению с аналогичным показателем у лиц мужского пола (40,1 ррб против 22,5 ррб). Аналогичный уровень статистически значимых различий для препаратов метамизола натрия, парацетамола, нимесулида составил соответственно 2,1; 1,7 и 3,3 раза. Значения частоты встречаемости других анализируемых МНН у лиц женского пола также были заметно выше, чем у мужчин, не достигая уровня статистически значимых различий с учётом принятых критериев.

Анализ возраста анализируемого контингента лиц (табл. 2) показал, что его средний уровень составил 41,7 года. Медианные значения возраста лиц женского и мужского пола существенно не различались, составляли 43 и 41 год соответственно.

Как показано в таблице 2, главным образом токсическому действию НПВС подвергаются люди трудоспособного возраста.

Для удобства дальнейшего статистического анализа контингент лиц был разбит на 8 возрастных групп: 1) «младенчество» диапазон значений до 1 года, 2) «раннее детство» диапазон значений от 1 года до 3 лет, 3) «дошкольный возраст» диапазон значений от 4 до 7 лет, 4) «школьный возраст» диапазон значений от 8 до 17 лет, 5) «молодой возраст» диапазон значений от 18 до 44 лет, 6) «средний возраст» диапазон значений от 45 до 59 лет, 7) «пожилой возраст» диапазон значений от 60 до 74 лет, 8) «старый возраст» от 75 лет и старше.

В таблице 3 представлены данные о встречаемости всех НР у лиц различных возрастных категорий за 11-летний период с 2010 по 2020 г.

В соответствии с данными, представленными в таблице 3, анализ усреднённой относительной частоты встречаемости всех НР у лиц группы «младенчество» показал, что среди всех МНН только после приёма кеторолака наблюдали высокий уровень анализируемого показателя — 4,3 ррб. Нижняя граница ДИ (1,9 ррб) у кеторолака был выше по сравнению с ВГ ДИ у других препаратов (1,5 ррб — ацетилсалициловая кислота, 0,9 ррб — парацетамол), что свидетельствовало о статистически значимо более высоком уровне НР для кеторолака среди лиц возрастом менее 1 года.

В группе лиц, отнесённых к категории «раннее детство», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приёма препаратов парацетамола (8,2 ррб) и кеторолака (5,5 ррб). Доля лиц с НР представленных МНН была статистически значимо выше по сравнению с большинством других анализируемых препаратов. Аналогичная статистически значимая разница для парацетамола продемонстрирована в группах «дошкольный» и «школьный» возраст. В группе лиц, отнесённых к категории «школьный возраст», наиболее высокий уровень относительной частоты встречаемости НР наблюдали после приёма препаратов парацетамола, метамизола натрия и ацетилсалициловой кислоты, 13,1 ррб, 8,8 ррб и 6,2 ррб соответственно. В группе «молодой возраст» статистически значимо чаще НР развивались после применения метамизола натрия, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты (77,5 ррб, 47,2 ррб и 33,4 ррб соответственно). Метамизол натрия показал статистически значимую разницу в развитии НР в группе пациентов среднего возраста (44,2 ррб), в группе пациентов пожилого возраста (39,1 ррб), а также в группе старого возраста (13,4 ррб).

В таблице 4 приведена структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за 11-летний период с 2010 по 2020 г. (данные ранжированы по убыванию доли).

Анализ данных таблицы 4 показал, что первые ранговые места в структуре SOC занимали — Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785], Желудочно-кишечные нарушения [10017947], Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065], Нарушения со стороны нервной системы [10029205]. При этом практически половина всех зарегистрированных НР ассоциирована с поражением кожи и подкожных структур.

Как было отмечено ранее, в АИС РЗН предоставляются события, у которых зафиксирован один (или несколько) из шести критериев серьёзности. В таблице 5 представлены данные о встречаемости НР с заявленными критериями серьёзности за 11-летний период.

Таблица 1

Сравнительные характеристики усреднённых за 11 лет (2010–2020 гг.) частот встречаемости всех НР различных МНН с учётом гендерной принадлежности

Table 1

Comparative characteristics of averaged over 11 years (2010–2020) frequencies of occurrence of all ADRs of various INN, taking into account gender

МНН	Женский пол				Мужской пол				Наличие различий <sup>1</sup>
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb	
Все препараты	568	40,1	36,7	43,5	319	22,5	20,0	25,0	ЕСТЬ
Метамизол натрия	177	127,1	108,0	146,3	86	61,6	48,3	75,0	ЕСТЬ
Парацетамол	114	73,7	59,9	87,5	67	43,1	32,5	53,6	ЕСТЬ
Ацетилсалициловая кислота	97	48,8	38,9	58,8	64	32,2	24,1	40,2	НЕТ
Ибупрофен	79	29,4	22,8	36,0	53	19,7	14,3	25,1	НЕТ
Кеторолак	56	18,2	13,3	23,1	36	11,8	7,8	15,7	НЕТ
Нимесулид	45	13,0	9,1	16,9	14	3,9	1,8	6,1	ЕСТЬ

<sup>1</sup> — Если ДИ не пересекаются, различия статистически значимы (ЕСТЬ), если пересекаются — статистически значимые различия не установлены (НЕТ).

<sup>1</sup> — If the ДИ — CI — do not intersect, the differences are statistically significant (YES), if they intersect — statistically significant differences are not established (NO).

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница; ДИ — доверительный интервал; ppb (англ. Parts per billion — «частей на миллиард») — миллиардная доля.

Notes: МНН — INN — International Nonproprietary Name; НГ — LL—Lower Limit; ВГ — UL — Upper Limit; ДИ — CI—Confidence Interval; ppb — Parts per billion.

Таблица 2

Возраст анализируемых контингентов с учётом гендерной принадлежности за период с 2010 по 2020 г.

Table 2

Age of the analyzed contingents, taking into account gender for the period from 2010 to 2020

Пол	Возраст, лет							
	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ
Оба пола	9355	41,7	22,3	0,0	101,0	42,0	24,0	59,0
Женский	5940	-	-	0,0	95,0	43,0	25,0	61,0
Мужской	3294	-	-	0,0	101,0	41,0	24,0	57,0

Примечания: SD (Standard Deviation) — стандартное отклонение; Me — медиана; UQ/ LQ (Upper/Lower quartile) — верхний и нижний квартили; N — количество наблюдений, Min/Max — минимальные и максимальные значения показателя; M — среднее арифметическое значение.

Notes: SD — standard deviation; Me — median; UQ/LQ — upper and lower quartiles; N — number of observations; Min/Max — minimum and maximum values of the indicator; M — arithmetic mean.

Таблица 3

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от возрастной группы

Table 3

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INN depending on the age group

МНН	Возрастная группа				МНН	Возрастная группа			
	Младенчество					Раннее детство			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb		Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	1	0,5	-0,5	1,5	Ацетилсалициловая кислота	2	0,9	-0,4	2,3
Ибупрофен	0	0,0	0,0	0,0	Ибупрофен	0	0,1	-0,2	0,4
Кеторолак	13	4,3	1,9	6,7	Кеторолак	17	5,5	2,8	8,2
Метамизол натрия	0	0,0	0,0	0,0	Метамизол натрия	4	2,7	-0,1	5,6
Нимесулид	0	0,0	0,0	0,0	Нимесулид	0	0,0	0,0	0,0
Парацетамол	0	0,2	-0,5	0,9	Парацетамол	13	8,2	3,6	12,9

Таблица 3 (продолжение)

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН в зависимости от возрастной группы

Table 3

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INNn depending on the age group

МНН	Возрастная группа			
	Дошкольный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	1	0,3	-0,5	1,1
Ибупрофен	0	0,1	-0,2	0,4
Кеторолак	9	3,1	1,1	5,1
Метамизол натрия	3	1,8	-0,5	4,1
Нимесулид	0	0,1	-0,2	0,3
Парацетамол	15	9,6	4,7	14,6
МНН	Возрастная группа			
	Школьный возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	12	6,2	2,7	9,8
Ибупрофен	1	0,4	-0,4	1,2
Кеторолак	8	2,6	0,7	4,4
Метамизол натрия	12	8,8	3,8	13,9
Нимесулид	0	0,1	-0,2	0,3
Парацетамол	20	13,1	7,2	18,9
МНН	Возрастная группа			
	Молодой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	66	33,4	25,2	41,7
Ибупрофен	32	11,8	7,6	16,0
Кеторолак	24	7,8	4,6	11,0
Метамизол натрия	108	77,5	62,5	92,4
Нимесулид	18	5,3	2,8	7,8
Парацетамол	73	47,2	36,1	58,2

МНН	Возрастная группа			
	Средний возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	35	17,8	11,8	23,8
Ибупрофен	44	16,2	11,3	21,1
Кеторолак	9	2,9	1,0	4,9
Метамизол натрия	61	44,2	32,9	55,5
Нимесулид	18	5,2	2,7	7,6
Парацетамол	21	13,7	7,7	19,6
МНН	Возрастная группа			
	Пожилой возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	29	14,7	9,2	20,1
Ибупрофен	38	13,9	9,4	18,5
Кеторолак	6	1,9	0,3	3,5
Метамизол натрия	54	39,1	28,5	49,7
Нимесулид	14	4,1	2,0	6,3
Парацетамол	9	6,1	2,1	10,0
МНН	Возрастная группа			
	Старый возраст			
	Абс, ед.	Отн, ррб	НГ ДИ, ррб	ВГ ДИ, ррб
Ацетилсалициловая кислота	12	6,2	2,7	9,8
Ибупрофен	15	5,7	2,8	8,6
Кеторолак	4	1,2	-0,1	2,4
Метамизол натрия	19	13,4	7,2	19,6
Нимесулид	5	1,5	0,2	2,8
Парацетамол	5	3,2	0,3	6,1

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НГ ДИ — нижняя граница доверительного интервала; ВГ ДИ — верхняя граница доверительного интервала; Отн — относительная частота встречаемости; Абс — абсолютная частота встречаемости.  
 Notes: МНН — INN — international non-proprietary name; НГ ДИ — LL CI — lower limit of the confidence interval; ВГ ДИ — UL CI — upper limit of the confidence interval; Отн — Rel — relative frequency of occurrence; Абс — Abs — absolute frequency of occurrence.

Таблица 4

Структура выявленных НР (по MedDRA-SOC) за период с 2010 по 2020 г.

Table 4

Structure of identified ADRs (according to MedDRA-SOC) for the period from 2010 to 2020

MedDRA-SOC	Доля SOC к общему количеству комплексов, %
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [10040785]	48,812
Желудочно-кишечные нарушения [10017947]	13,093
Общие нарушения и реакции в месте введения [10018065]	8,932
Нарушения со стороны нервной системы [10029205]	5,906
Нарушения со стороны иммунной системы [10021428]	5,176
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения [10038738]	3,638
Лабораторные и инструментальные данные [10022891]	2,613
Нарушения со стороны сосудов [10047065]	2,297
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы [10005329]	1,942
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [10019805]	1,834
Травмы, интоксикации и осложнения процедур [10022117]	1,568
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей [10038359]	1,272
Психические расстройства [10037175]	0,759
Нарушения со стороны сердца [10007541]	0,720
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани [10028395]	0,454
Инфекции и инвазии [10021881]	0,315
Нарушения со стороны органа зрения [10015919]	0,217
Нарушения метаболизма и питания [10027433]	0,128
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта [10013993]	0,118
Острое нарушение мозгового кровообращения [10008190]	0,079
Врождённые, семейные и генетические нарушения [10010331]	0,030
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния [10036585]	0,030
Проблемы с продуктом [10077536]	0,030
Нарушение речи [10041466]	0,010
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз [10038604]	0,010
Кровоподтёки, экхимозы и пурпура [10006513]	0,010
Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования (вкл. кисты и полипы)	0,010

Примечания / Notes: MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств); LLT — Lowest Level Term (Термин самого низкого уровня); PT — Preferred Term (Преимущественный термин); SOC — System organ class (Системно-органный класс).

Таблица 5

Встречаемость НР для анализируемых МНН с различными критериями серьёзности за период с 2010 по 2020 г.

Table 5

The incidence of ADRs, for the analyzed INN with different severity criteria for the period from 2010 to 2020

МНН	Критерий серьёзности			
	Угроза жизни	Смерть	Клинически значимое событие	Госпитализация или её продление
Ацетилсалициловая кислота	449	57	136	743
Ибупрофен	313	51	130	454
Кеторолак	141	21	227	327
Метамизол натрия	510	31	260	1 188
Нимесулид	114	11	71	221
Парацетамол	342	59	179	677
Все препараты	1 869	230	1 003	3 610

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование.

Note: МНН — INN — international non-proprietary name.

Как видно из данных таблицы 5, лидирующую позицию по количеству НР занимают события, связанные с госпитализацией (среди данного критерия серьёзности больше всего НР связано с применением метамизола натрия). Однако также имеет место факт регистрации летальных исходов при применении НПВС, общее количество смертей составило 230 случаев за 11-летний период пострегистрационного наблюдения. В рамках настоящей публикации проведён анализ сведений о НР, ассоциированных именно с критерием серьёзности «смерть», который представлен в таблице 6.

Таблица 6

Усреднённые за 11 лет (2010–2020 гг.) частоты встречаемости НР различных МНН с критерием серьёзности «смерть»

Table 6

Averaged over 11 years (2010–2020) frequency of occurrence of ADRs of various INNs with the severity criterion “Death”

МНН	Смерть			
	Абс, ед.	Отн, ppb	НГ ДИ, ppb	ВГ ДИ, ppb
Ацетилсалициловая кислота	5	2,6	0,3	4,9
Ибупрофен	5	1,7	0,1	3,3
Кеторолак	2	0,6	-0,3	1,5
Метамизол натрия	3	2,0	-0,4	4,4
Нимесулид	1	0,3	-0,3	0,9
Парацетамол	5	3,5	0,5	6,5

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ppb (англ. Parts per billion — «частей на миллиард») — миллиардная доля.

Notes: INN — international non-proprietary name; ppb (Parts per billion) — billionth part.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, основным МНН, лидирующим по количеству летальных исходов, является парацетамол, далее метамизол натрия и ибупрофен. На четвёртом и пятом местах — кеторолак и нимесулид соответственно.

### Выводы / Conclusions

Несмотря на продолжительный опыт пострегистрационного применения НПВС на территории РФ, потребление данного класса медикаментов ассоциировано с развитием токсичных реакций со стороны различных системно-органных классов. В соответствии с проведённым анализом, удалось идентифицировать основные пять системно-органных классов, со стороны которых развиваются токсические реакции, ассоциированные с критериями серьёзности. На первом месте стоят поражения со стороны кожи и подкожных структур — 48,81 % от всех зарегистрированных спонтанных сообщений, на втором месте — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — 13,09 %, на третьем месте — общие нарушения и реакции в месте введения — 8,93 %, на четвёртом месте — нарушения со стороны нервной системы — 5,90 %, и пятёрку замыкают реакции со стороны иммунной системы — 5,17 %. Данное наблюдение не соотносится со сведениями, отражёнными в существующих референтных источниках информации. Данные открытых литературных источников, посвящённых систематическому анализу вопросов безопасности применения НПВС, характеризуют данный класс как токсичный, в первую очередь, для желудочно-кишечного тракта и печёночно-билиарной системы.

Гендерно-демографический анализ сведений АИС РЗН также позволил определить некоторые основ-

ные тенденции, а именно — развитие всех НР чаще ассоциировано с женским полом. Таким образом, можно идентифицировать женский пол как один из факторов риска развития НР при применении НПВС. Несмотря на то что медиана возраста всех пациентов с зарегистрированными НР составляет 41,7 года, при ранжировании возрастных групп стало возможно идентифицировать тех представителей НПВС, которые вызывают токсические реакции в педиатрической популяции — это кеторолак и парацетамол.

Также следует подчеркнуть, что устоявшееся общественное мнение, в том числе и со стороны медицинских работников, об относительной безопасности применения данного класса ЛС является не совсем обоснованным в силу регистрации достаточного количества НР с различными критериями серьезности, в том числе со смертельным исходом.

Таким образом, по результатам проведенной работы можно сделать заключение о необходимости рецептурного регулирования отпуска НПВС и целесообразности уменьшения содержания действующего вещества в лекарственной форме в силу узкого терапевтического индекса и частого использования в качестве самолечения данного класса лекарственных средств.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Участие авторов** Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; Василюк В. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; Верведа А. Б. — редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи, расчёты; Фарапонова М. В. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; Колбин А. С. — редактирование статьи, обзор литературы; Боровская В. Г. — редактирование статьи.

**Participation of authors.** Syraeva GI — research concept, article editing, literature review, article writing; Vasilyuk VB — research concept, article editing, article writing; Verveda AB — article editing, literature review, article writing, calculations; Faraponova MV — research concept, article editing, article writing, calculations; Kolbin AS — article editing, literature review, article writing, calculations; Borovskaya VG — 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

**Василюк Василий Богданович**

e-mail: vasilyuk\_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN-код: 1459-5548

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

**Верведа Алексей Борисович**

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

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

**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, Limited Liability Company “Research center Eco-safety”, St. Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Vasilyuk Vasily B.**

e-mail: vasilyuk\_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN code: 1459-5548

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

**Verveda Aleksey B.**

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>

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

**Фарапонова Мария Валерьевна**

e-mail: faraponova\_mv@ecosafety.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>  
 SPIN-код: 9006-2074  
 заместитель управляющего по научной работе  
 ООО «НИЦ Эко-безопасность», 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

**Боровская Валентина Геннадьевна**

e-mail: borovskaya\_vg@ecosafety.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>  
 SPIN-код: 9795-9621  
 монитор контрактно-исследовательской организации  
 ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург,  
 Россия; ординатор кафедры клинической фармаколо-  
 гии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
 им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург,  
 Россия

**Faraponova Maria V.**

e-mail: faraponova\_mv@ecosafety.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>  
 SPIN code: 9006-2074  
 deputy Manager for Scientific Work the Limited Liability  
 Company "Research center Eco-safety", St. 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

**Borovskaya Valentina G.**

e-mail: borovskaya\_vg@ecosafety.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-0878>  
 SPIN code: 9795-9621  
 Monitor CRO the Limited Liability Company "Research  
 center Eco-safety", St. Petersburg, Russia; medical resident  
 of Department of clinical pharmacology and evidence-based  
 medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia,  
 Saint-Petersburg, Russia

**Список литературы / References**

- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):587–607. viii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005
- McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174–87. doi: 10.1007/s11095-013-1007-6
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15. doi: 10.1038/clpt.2011.58
- Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J*. 1966;2(5512):497–9. doi: 10.1136/bmj.2.5512.497
- 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
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Васильюк В. Б., Фарапонова М. В., Сыраева Г. И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. *РМЖ*. 2020;12:30–4. [Vasilyuk VB, Faraponova MV, Syraeva GI. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. *RMJ*. 2020;12:30–4. (In Russ).].
- Официальный сайт Росздравнадзора. 2020 г. [интернет]. Доступ по ссылке: [http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr\\_ais](http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais) (доступ от 30.09.2022).
- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022 г.) «Об обращении лекарственных средств», статья 64 «Фармаконадзор». [Federal'ny' zakon Rossijskoj Federacii ot 12.04.2010 g. № 61-FZ (red. ot 14.07.2022 g.) "Ob obrashchenii lekarstvenny'x sredstv", stat'ya 64 "Farmakonadzor". (In Russ).]. Доступно по: <https://fzrf.su/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz/st-64.php>. Ссылка активна на 18.10.2022.
- Сыраева Г. И., Колбин А. С., Матвеев А. В., Панезина В. С. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336–44. [Syraeva GI, Kolbin AS, Matveev AV, Panezhina VS. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336–44. (In Russ).]. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344
- Решение Совета ЕЭК об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03.11.2016 г., вступивших в силу 06.05.2017 г. [Reshenie Soveta EEK ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza ot 03.11.2016 g., vstupivshih v silu 06.05.2017. (In Russ).]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026106>. Ссылка активна на 18.10.2022.
- European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI—Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1).201. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500172402.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf).

# Эпоха Юрия Борисовича Белоусова: продолжая традиции. К 80-летию со дня рождения

Татаринов П. А., Теплова Н. В., Кузнецников Д. В., Ермилин А. Е., Грацианская А. Н.,  
Костылева М. Н., Постников С. С., Борисова Е. О., Ерёмкина Ю. Н., Егорова Н. А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва,  
Российская Федерация

**Аннотация.** Статья посвящена выдающемуся учёному, врачу, педагогу, общественному деятелю, члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук Юрию Борисовичу Белоусову, которому 23 сентября 2022 года исполнилось бы 80 лет. Представленные материалы дают возможность вспомнить основные вехи биографии этого замечательного человека. Статья основана на материалах, собранных родными, близкими, друзьями, коллегами и учениками Юрия Борисовича Белоусова.

**Ключевые слова:** Белоусов Юрий Борисович; юбилей; клиническая фармакология

#### Для цитирования:

Татаринов П. А., Теплова Н. В., Кузнецников Д. В., Ермилин А. Е., Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Постников С. С., Борисова Е. О., Ерёмкина Ю. Н., Егорова Н. А. Эпоха Юрия Борисовича Белоусова: продолжая традиции. К 80-летию со дня рождения. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4): 83–90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-83-90>

**Поступила:** 09 ноября 2022 г. **Принята:** 04 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

#### The era of Belousov Yuri: continuing the tradition. To the 80th birthday

Tatarinov PA, Teplova NV, Kuznechenkov DV, Ermilin AE, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Borisova EO, Eremina YuN, Egorova NA

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Abstract.** The article is dedicated to the outstanding scientist, doctor, teacher, public figure, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, doctor of medical sciences Belousov Yuri, who would have turned 80 on September 23, 2022. The presented materials make it possible to recall the main milestones in the biography of this remarkable person. The article is based on materials collected by relatives, friends, colleagues and students of Yuri Belousov.

**Keywords:** Belousov Yuri; anniversary; clinical pharmacology

#### For citations:

Tatarinov PA, Teplova NV, Kuznechenkov DV, Ermilin AE, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Borisova EO, Eremina YuN, Egorova NA. The era of Belousov Yuri: continuing the tradition. To the 80th birthday. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):83–90. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-83-90>.

**Received:** November 09, 2022. **Accepted:** December 04, 2022. **Published:** December 25, 2022

*Юбилей — это не только подведение итогов,  
но и пролог будущего.*

Ю. Б. Белоусов

23 сентября 2022 года исполнилось бы 80 лет члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук Юрию Борисовичу Белоусову, одному из основателей и вице-президенту Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Юрий Борисович уделял особое внимание формированию клиничко-фармакологических подходов, рациональному и безопасному применению лекарственных препаратов в терапевтической и педиатрической практике. В 1984 году Юрий Борисович организовал первую в СССР кафедру клинической фармакологии, ведущую преподавание на лечебном и педиатрическом факультетах.



В первый день войны родители Юрия Борисовича ушли на фронт. В начале сентября 1942 года Мария Ивановна Белоусова приехала в Москву к дальним родственникам, где и родился Юрий. Отец, работавший до войны провизором, служил начальником полевого армейского санитарного склада, был награждён орденом Красной Звезды. После войны семья переехала в Дмитров, затем в Наро-Фоминск, Херсон, позже отца перевели в Серпухов руководить аптеками города. Свой выбор стать врачом Юрий Белоусов сделал в старших классах и, окончив школу с серебряной медалью, поступил во 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова на лечебное отделение. Учился серьёзно, занимался в кружке на кафедре госпитальной терапии.



В 1965 году, после окончания института, Юрий Борисович получил возможность поступить в целевую ординатуру, но принял решение поехать главным врачом Ильинской участковой больницы Кольчугинского района Владимирской области, куда переехал с женой и матерью. *«Поеду работать в деревню, там больше всего нужны руки и знания врача»*, — сказал Юрий Борисович. Больница была рассчитана на 25 коек. Стены обваливались, крыша протекала, полы прогнили, водопровода не было, котельная не работала. Терапевтическое отделение находилось через перегородку с родильным, где Юрий Борисович самостоятельно принимал роды, в том числе своего старшего сына. Белоусов сутками мог находиться у кровати тяжёлых больных, ездил на вызовы в радиусе до 25 км. Из транспорта была лошадь, летом ездили на двуколке, зимой на санях. Весной и осенью в распутицу давали грузовик, прицепленный к трактору. Главный врач смог убедить администрацию района и местных колхозов возродить больницу, отремонтировать, открыть новое родильное отделение, увеличить количество коек для лечения взрослых и детей до 35.

В августе 1967 года семья вернулась в Серпухов, а Юрий Борисович поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной терапии № 1, которой ру-

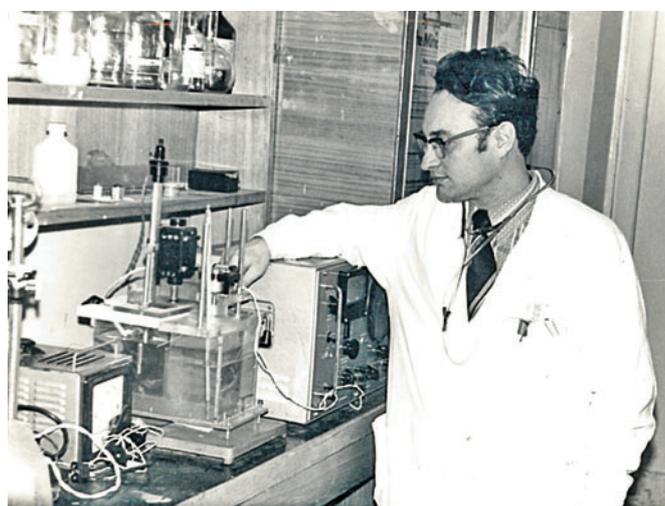


ководил академик АМН СССР, профессор Павел Евгеньевич Лукомский. На дорогу ежедневно уходило около шести часов, понадобилось снять квартиру поближе к Москве и искать дополнительный заработок.

В 1970 году Ю. Б. Белоусов был принят на должность ассистента кафедры. В 1971 году он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональные свойства тромбоцитов при инфаркте миокарда».



В 1972 году, перед рождением второго ребёнка, пришлось вернуться в город Серпухов и снова проводить по 5–6 часов в дороге на работу и обратно. На помощь пришёл Павел Евгеньевич Лукомский, который обратился с письмом в Моссовет с просьбой,





чтобы его талантливому ученику разрешили вступить в кооператив для приобретения квартиры в Москве.

В 1976 году Ю. Б. Белоусов стал доцентом кафедры, а в 1983 году обобщил большой цикл своих научных исследований докторской диссертацией «Клинико-патогенетические аспекты диссеминированной внутрисосудистой коагуляции при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения».

После защиты докторской диссертации Юрий Борисович возглавил созданную им кафедру клинической фармакологии, которой руководил с 1984 по 2016 год, а затем был избран её почётным профессором.

В 1987 году он открыл при кафедре первые в стране курсы по клинической фармакологии и фармакокинетике на факультете усовершенствования врачей. За время его руководства последипломную подготовку на кафедре прошли более 4 тысяч врачей, 200 ординаторов и аспирантов.



Им были организованы циклы тематического усовершенствования: «Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней», «Клиническая фармакология в кардиологии», «Клиническая фармакокинетика», «Организация и проведение клинических исследований лекарственных средств», «Фармакоэкономика», «Фармаконадзор» и «Клиническая фармакология в педиатрии».

Областью научных интересов Юрия Борисовича являлось проведение и организация клинико-фармакологических исследований лекарственных средств, применяемых при различных заболеваниях.



Он руководил работами по изучению антибиотиков, препаратов для лечения заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических, неврологических и многих других заболеваний.



В 1999 году в РГМУ Ю. Б. Белоусовым был создан Комитет по вопросам этики, председателем которого назначили Юрия Борисовича. Сотрудники кафедры вплоть до настоящего времени постоянно участвуют в работе локальных этических комитетов клинических баз кафедры и РНИМУ.



Ю. Б. Белоусов является автором более 500 научных работ, в том числе учебника и руководства для врачей по клинической фармакологии.

Несколько переизданий выдержали «Клиническая фармакология», «Клиническая фармакология и фармакотерапия», «Национальное руководство по клинической фармакологии»,



«Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей».



Им были выпущены монографии «Клиническая фармакология болезней органов дыхания», «Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств», серия «Атлас лекарственных средств» для педиатра, гастроэнтеролога, терапевта, уролога.

Были разработаны и изданы учебные пособия и практические рекомендации: «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств» (2000 год), «Клинический проектный менеджмент» (2003 год), «Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации» (2005 год).

Юрий Борисович внёс существенный вклад в подготовку терапевтических и педиатрических кадров. Он передавал свой огромный опыт и знания студентам, ординаторам, аспирантам, сотрудникам. Под его руководством были защищены 38 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Юрий Борисович активно сочетал научную работу с общественной: был главным клиническим фармакологом Росздравнадзора РФ, заместителем председателя Фармакологического комитета МЗ РФ, председателем Межведомственного совета по антибиотической политике при МЗ РФ, председателем Комиссии по клинической фармакологии и клинической эпидемиологии Формулярного комитета РАМН, членом рабочей группы по законодательству в области лекарственного обеспечения Государственной Думы РФ.



По его инициативе были созданы многие российские общественные организации. Ю. Б. Белоусов являлся президентом Российского общества клинических исследователей, вице-президентом Межрегионального общественного объединения «Общество клинических фармакологов и фармакотерапевтов», Межрегиональной общественной организации «Общество фармакоэкономических исследований», Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, генеральным директором Национального общества по атеротромбозу.



Юрий Борисович внёс большой вклад в укрепление и развитие отечественной медицины как президент Российского научного медицинского общества терапевтов и как один из основателей Национального конгресса терапевтов. Ю. Б. Белоусов заслужил признание на международном уровне и был избран почетным членом Европейского общества терапевтов.



Обширной была и сфера его редакторской деятельности. С 1998 года Юрий Борисович являлся членом Научно-редакционного совета системы справочников «Регистр лекарственных средств России», а в 2000 году он возглавил совет экспертов редакционно-издательского комитета по разработке и созданию «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)», которое регулярно обновляется до настоящего времени.

Ю. Б. Белоусов был заместителем главного редактора переводного российского издания «Фармакопея США — Национальный формуляр» (USP); под его руководством вышли в свет 6 выпусков.



Юрий Борисович являлся главным редактором рецензируемых медицинских журналов: «Качественная клиническая практика», «Фарматека», «Архив внутренней медицины». Был членом редколлегий множества журналов: «Ремедиум»; «Атеротромбоз»; «Фармакокинетика и фармакодинамика»; «Фармакогенетика и фармакогеномика»; «Клиническая эпиптология»; «Клиническая фармакология и терапия»; «Антибиотики и химиотерапия»; «Проблемы женского здоровья»; «Терапия»; «Системные гипертензии»; «Педиатрическая фармакология».



Особым вкладом Юрия Борисовича в становление и развитие клинической фармакологии в стране является организация преподавания на педиатрическом факультете.

В 1985 году открылась Российская детская клиническая больница, которая стала базой кафедры клинической фармакологии 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. По инициативе Ю. Б. Белоусова на базе РДКБ была создана лаборатория фармакокинетических исследований, где стали проводить необходимый в практическом здравоохранении терапевтический лекарственный мониторинг препаратов, назначаемых пациентам РДКБ в отделениях гематологии, пересадки почки, больным с муковисцидозом, а также изучение биоэквивалентности лекарственных средств у детей и взрослых.

В 2004 г. в РДКБ была создана клинико-фармакологическая служба, состоящая из сотрудников ка-

федры, на основе которой в дальнейшем образовано отделение клинической фармакологии больницы.

Одним из этапов формирования национальной системы рационального использования лекарственных средств (формулярной системы) является Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. В 2005 году сотрудниками РДКБ и кафедры клинической фармакологии под редакцией Ю. Б. Белоусова был создан формулярный справочник Российской детской клинической больницы — первый в России специальный формулярный справочник для педиатров.



Большое значение Юрий Борисович придавал фармаконадзору, по его инициативе в РДКБ был организован мониторинг безопасности лекарственных средств. Продолжаются исследования по оценке эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов у детей.

Один из крупнейших проектов Ю. Б. Белоусова был связан с развитием отечественной фармации и появлением лекарственных средств, направленных на ликвидацию наиболее распространённых заболеваний. В 2007 году было организовано Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, президентом которого стал Юрий Борисович. Проект был создан на основе государственно-частного партнёрства как крупный исследовательский центр с собственными лабораториями и стационаром и нацелен на разработку лекарственного средства от молекулы до клинических исследований. Сотрудники агентства занимались определением качества лекарственных средств, клиническими исследованиями,





работали над доведением до разрешения к медицинскому применению более 20 разработок оригинальных российских препаратов, в том числе для лечения сахарного диабета, бронхиальной астмы, для улучшения мозгового кровообращения. Непосредственное участие в работе агентства принимали ведущие специалисты кафедры.



В одном из своих интервью, размышляя о наиболее важных направлениях в современной медицине, Юрий Борисович самым главным назвал воспитание грамотных врачей, умеющих работать не только головой, но и руками.

Сегодня кафедра клинической фармакологии преподаёт на лечебном, педиатрическом, медико-

биологическом и стоматологическом факультетах. Клиническими базами кафедры являются крупнейшие медицинские стационары: ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. М. Е. Жадкевича ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ».

Ю. Б. Белоусов пользовался огромным авторитетом и уважением. Он обладатель многочисленных благодарностей, дипломов и наград. За заслуги в области медицинского и фармацевтического просвещения Ю. Б. Белоусов награждён дипломом «Учёный-просветитель», выданным основоположником российской фармакологии академиком АМН СССР Михаилом Давыдовичем Машковским. За многолетний добросовестный труд по оказанию медицинской помощи населению, большой вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов ему объявлена благодарность Председателя Совета Федерации РФ. Ю. Б. Белоусов награждён орденом «За усердие во благо Отечества».

Юрий Борисович Белоусов по праву считается основоположником клинической фармакологии в Российской Федерации. Он вошёл в историю как талантливый учёный, врач, педагог, общественный деятель, просветитель, успешный организатор. Он оставил огромное наследие, его ученики работают врачами, учёными, заведуют кафедрами ведущих медицинских университетов страны, руководят медицинскими центрами, федеральными государственными учреждениями и продолжают воплощать в жизнь его идеи.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

### Татаринов Пётр Анатольевич

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: pa.tatarinov12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0811-0653>

SPIN-код: 1852-7670

к. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Теплова Наталья Вадимовна

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

SPIN-код: 9056-1948

д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Кузнецников Дмитрий Владимирович

e-mail: dimakuznechenkov@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8786-8587>

SPIN-код: 7779-5959

ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Ермилин Алексей Евгеньевич

e-mail: elixin@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Грацианская Анна Николаевна

e-mail: annagrats@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

SPIN-код: 9025-3037

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Костылева Мария Николаевна

e-mail: kostyleva\_m\_n@rdkb.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

SPIN-код: 6757-4901

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Постников Сергей Сергеевич

e-mail: salmova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

SPIN-код: 8442-8897

д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

### Tatarinov Petr A.

*Corresponding author*

e-mail: pa.tatarinov12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0811-0653>

SPIN code: 1852-7670

Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Teplova Natalya V.

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

SPIN code: 9056-1948

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Kuznechenkov Dmitry V.

e-mail: dimakuznechenkov@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8786-8587>

SPIN code: 7779-5959

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Ermilin Alexey E.

e-mail: elixin@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Gratsianskaya Anna N.

e-mail: annagrats@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

SPIN code: 9025-3037

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Kostyleva Maria N.

e-mail: kostyleva\_m\_n@rdkb.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

SPIN code: 6757-4901

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

### Postnikov Sergey S.

e-mail: salmova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

SPIN code: 8442-8897

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Борисова Елена Олеговна**

e-mail: eoborissova@mail.ru

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Ерёмина Юлия Николаевна**

e-mail: ereminaun@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6319-4170>

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Егорова Наталья Анатольевна**

e-mail: frau.egorova-na@yandex.ru

SPIN-код: 8289-4797

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Borisova Elena O.**

e-mail: eoborissova@mail.ru

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Eremina Yulia N.**

e-mail: ereminaun@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6319-4170>

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Egorova Natalya A.**

e-mail: frau.egorova-na@yandex.ru

SPIN code: 8289-4797

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

**Список литературы / References**

1. Статья Р. К 75-летию Белоусова Юрия Борисовича. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):72-9. [Article E. To the 75th anniversary of Yuri Borisovich Belousov. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(3):72-9. (In Russ).].

2. Статья Р. Белоусову Юрию Борисовичу к 75-летию со дня рождения. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017;(4):51-4. [Article E. Belousov Yuri Borisovich. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(4):51-4. (In Russ).].

3. Лазебник Л. Б. Памяти Юрия Борисовича Белоусова. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;141(5):79. [Lazebnik LB. Of the memory of Yuri Borisovich Belousov. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;141(5):79. (In Russ).].

4. Статья Р. Знать. Уметь. Стремиться к совершенству. *Архивъ внутренней медицины*. 2012;(4):4-5. [Article E. Know. Be able to. Strive for

perfection. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2012;(4):4-5. (In Russ).]. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-4-4-5

5. Белоусов Ю. Б., Грацианская А. Н. Постмаркетинговая безопасность лекарств – фармаконадзор. *Лечебное дело*. 2007;(2):17-22. [Belousov YuB, Gratsianskaya AN. Post-marketing drug safety – pharmacovigilance. *Lechebnoye delo*. 2007;(2):17-22. (In Russ).].

6. Белоусов Ю. Б., Бологов А. А., Грацианская А. Н., Постников С. С., Татаринов П. А., Костылева М. Н. Контроль безопасности лекарств: опыт фармаконадзора в Российской детской клинической больнице. *Лечебное дело* 2008;(2):23-6. [Belousov YuB, Bologov AA, Gratsianskaya AN, Postnikov SS, Tatarinov PA, Kostyleva MN. Drug safety control: experience of pharmacovigilance in the Russian Children's Clinical Hospital. *Lechebnoye delo*. 2008;(2):23-6. (In Russ).].



गार्डियन 13