

An impressionist painting of a street scene. The central focus is a green door with a wooden handle, set in a yellowish wall. A person wearing a blue coat and a dark hat is walking away from the viewer, their reflection visible on the wet pavement. The background shows a window with red and blue shutters. The overall style is characterized by visible brushstrokes and a rich, vibrant color palette.

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1 2017



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- не прямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Белоусов Ю.Б.	Спаский А.А.
Верлан Н.В.	Сычёв Д.А.
Вольская Е.А.	Ушкалова Е.А.
Гуревич К.Г.	Фитилев С.Б.
Звартау Э.Э.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Крысанов И.С.	Чельцов В.В.
Морозова Т.Е.	Явелов И.С.
Незнанов Н.Г.	

Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 14.03.2017.
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,
www.mediacolor.ru
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.
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.

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

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Oki.ru Издательство OKI

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях российской рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации

Колбин А.С., Вилюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. 4

Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600

Колбин А.С., Курьянов А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. 11

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пострегистрационные клинические исследования

Белоусов Д.Ю. 20

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неинтервенционные клинические исследования

Белоусов Д.Ю. 24

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиологические исследования:
методология и регулирование

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. 34

Исследования потребления лекарственных средств

Чеберда А.Е. 42

Актуальные вопросы лечения инфекции мочевыделительной системы у новорождённых детей

Зырянов С.К., Шулакова О.А., Гуревич К.Г. 46

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика противоэпилептических препаратов
(обзор литературы)

Бочанова Е.Н. 51

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа

Гильдеева Г.Н. 56



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

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

**Scientific editor:
Belousov D.U.**

Editorial Board

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

Design by Design2pro.ru
Signed in print: 14.03.2017.
Printing house: LCC «MEDIACOLOR»,
www.mediacolor.ru
105187, Moscow, Volnaya street, 28
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Committee
of the Russian Federation of Press 28.05.2001
Certificate of media registration ПИ №779142.

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.

LLC «Publisher OCI»
e-mail: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites	Journals
PharmacoKinetica.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Clinical-Pharmacy.ru	Clinical Pharmacy
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru	Center of Pharmacoeconomics Research
Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru	Publisher OCI

CONTENTS

FROM EDITOR

Zyryanov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of Flemoclav Solutab® use in adult patients
with acute sinusitis in routine outpatient clinical practice in Russia
Kolbin A.S., Vilum I.A., Poskurin M.A., Balykina Y.E...... 4

Pharmacoeconomic analysis of vemurafenib and dabrafenib use in patients
with inoperable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation
Kolbin A.S., Kurylev A.A., Balykina Y.E., Proskurin M.A. 11

CLINICAL STUDIES

Post-authorization clinical trials
Belousov D.U. 20

NON-INTERVENTIONAL STUDIES

Non-interventional studies
Belousov D.U. 24

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation
Belousov D.U., Cheberda A.E. 34

Drug utilization research
Cheberda A.E. 42

Actual questions of treatment of urinary tract infection in neonates
Zyryanov S.K., Shulakova O.A., Gurevich K.G. 46

PHARMACOGENETICS

Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review)
Bochanova E. 51

EXPERTS' OPINION

Polymorphism: the influence on the quality of drugs
and actual methods of analysis
Gildeeva G.N. 56



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Наступил новый 2017 г., и мы вновь имеем удовольствие встретиться с вами на страницах нашего журнала. Обсуждая с коллегами тематику наших будущих статей, мы пришли к выводу, что немаловажно вновь обсудить некоторые методологические аспекты изучения свойств лекарственных препаратов, и, в том числе, чрезвычайно важно коснуться вопросов проведения пострегистрационных клинических исследований.

Классик философии достаточно давно сказал, что критерием истины является практика. Применительно к изучению свойств лекарств препаратов мы вынуждены с вами констатировать, что их исследование на предрегистрационном этапе далеко не всегда даёт нам ответы на все интересующие нас вопросы. Мы с вами хорошо представляем некоторую ограниченность данных тех клинических исследований, которые проводятся перед регистрацией — они получены в рафинированной популяции с исключением пациентов с важными сопутствующими заболеваниями, дополнительной фармакотерапией и т.д. Вот почему очень полезно накапливать опыт и правильно его обобщать в отношении использования препаратов в пострегистрационном периоде. Однако при этом чрезвычайно важно правильно спланировать дизайн подобных исследований, не ограничивая изучаемую популяцию пациентов какими-то искусственными барьерами. Только такие исследования позволяют нам понять до конца все свойства препарата, оценить профиль его безопасности и затратную эффективность.

Особый вид пострегистрационных исследований — это фармакоэпидемиологические проекты, они чрезвычайно важны в отношении оценки эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств в большой популяции пациентов, выявления тенденций назначений лекарственных препаратов в реальной практике. Фармакоэпидемиологические исследования также необходимы для того, чтобы разрабатывать концепцию лекарственной политики и оценивать правильность осуществляемых шагов в её исполнении.

Данный номер журнала, кроме обзорных методологических статей, содержит целый ряд частных исследований, посвящённых оценке фармакоэкономических аспектов применения лекарственных препаратов при отдельных нозологиях в условиях реальной клинической практики. Думается, публикуемые работы будут чрезвычайно полезны прежде всего в силу их исключительной практической направленности.

На первый взгляд, в представляемом номере журнала несколько особняком стоит работа, посвящённая полиморфизму лекарственных веществ методам его анализа. Однако внимательный читатель, несомненно, поймёт основную идею, заложенную в данной статье: различия в свойствах оригинальных и генерических препаратов, которые мы с вами зачастую отмечаем в реальной практике, могут быть обусловлены не только низкой биодоступностью генерика или содержащимися в нём примесями. Полиморфизм как способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами, но имеющих одинаковый химический состав, является чрезвычайно важным фактором, определяющим лечебный эффект лекарственных средств. Полиморфные модификации одного и того же препарата обладают различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам и т.д., а следовательно, неодинаковыми поверхностными свойствами, от которых зависит как скорость абсорбции лекарственных веществ, так и их стабильность в лекарственных формах.

Ждем ваших откликов! Удачи!

Искренне Ваш,

С. Зырянов

Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации

Колбин А.С.^{1,2}, Вилюм И.А.^{1,3}, Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

³ — ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Резюме. Впервые в российских условиях был проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения антимикробного препарата Флемоклав Солютаб® в терапии острого синусита у взрослых, основанный на данных проспективного наблюдательного исследования в условиях рутинной амбулаторной практики ЛОР-врачей. На фармакоэкономической модели, разработанной на основе результатов исследования FlemENT, были выявлены следующие закономерности. Применение препарата Флемоклав Солютаб® в качестве терапии острого синусита является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Для стратегии Флемоклав Солютаб® характерны высокая клиническая эффективность и лучший профиль безопасности с наименьшей стоимостью купирования возникающих нежелательных явлений среди изученных медицинских технологий лечения данной группы пациентов по сравнению со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР. Использование препарата Флемоклав Солютаб® при сравнении со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: применение препарата Флемоклав Солютаб® позволяет сохранить значительные средства бюджета здравоохранения — до 5 180 193 руб. из расчёта на 1 000 пациентов, что предоставляет возможность пролечить при помощи данной стратегии дополнительно до 725 пациентов на уровне бюджета здравоохранения.

Ключевые слова: синусит, антибиотики, фармакоэкономика

Pharmacoeconomic analysis of Flemoclav Solutab® use in adult patients with acute sinusitis in routine outpatient clinical practice in Russia

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilum I.A.^{1,3}, Poskurin M.A.², Balikina Y.E.²

¹ — First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg

² — St. Petersburg State University, St. Petersburg

³ — St. Petersburg Medical Multi-Center Ministry of Health, St. Petersburg

Abstract. For the first time in Russia, the pharmacoeconomic analysis of Flemoclav Solutab(R) use was carried out in the therapy of acute sinusitis in adults based on the data of a prospective observation research in routine out-patient practice. In terms of the results of the pharmacoeconomic model developed on the basis of the research data FlemENT the following regularities were found. The use of medicine of Flemoclav Solutab® as a therapy of acute sinusitis is economically reasonable from the point of view of the cost-effectiveness ratio. The strategy of Flemoclav Solutab® demonstrated high clinical benefits and the best safety profile with the smallest cost of adverse event therapy among the studied medical treatment technologies of this group of patients in comparison with the strategies of Amoksiklav® and Augmentin® SR. The use of Flemoclav Solutab® in comparison with the strategy of Amoksiklav® and Augmentin® SR is more economically preferable technology on the account of budget impact analysis: the use of medicine of Flemoclav Solutab® enables to keep considerable budget funds of health care — up to 5 180 193 rub, and also to treat by means of this strategy up to 725 patients.

Keywords: sinusitis, antibiotics, pharmacoeconomic analysis

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность

Синусит — воспалительное заболевание околоносовых пазух бактериальной, вирусной, грибковой или аллергической природы [1—3]. Оптимальный исход и благоприятный прогноз у пациентов с острым синуситом напрямую зависит от своевременности назначения antimicrobных препаратов (АМП) [4]. Стоимость рациональной и целесообразной терапии зачастую оказывается ничтожной по сравнению с последствиями терапевтической неудачи, в особенности среди группы пожилых пациентов и больных с сопутствующим неблагоприятным коморбидным фоном [5, 6]. Вышеуказанное обуславливает необходимость экономической оценки данных о преимуществах антибиотикотерапии при лечении острого синусита, полученных в реальной клинической практике в ходе современного относительно крупного исследования — проспективного наблюдательного клинического исследования FlemENT [7]. В связи с этим, целью настоящего исследования был клинико-экономический анализ применения препарата Флемоклав Солютаб® на основе данных о клинической эффективности, безопасности и особенностях применения рассматриваемого лекарственного средства в рутинной клинической практике в соответствии с результатами исследования FlemENT — проспективного наблюдательного исследования клинической эффективности препарата Флемоклав Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях рутинной клинической практики российских ЛОР-врачей [7].

Методы

Для решения поставленных задач было проведено фармакоэкономическое моделирование на основе полученных данных в ходе исследования FlemENT. При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ, а также мнение экспертов [8—14], с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER), инкрементального коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Был также проведён анализ «влияния на бюджет» из расчёта на 1000 пациентов с годичной и трёхлетней перспективой. Составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (острого синусита) — затраты на АМП; затраты на амбулаторный приём ЛОР-врачей; стоимость лечения, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением АМП для лечения основного заболевания; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также амбулаторного лечения; стоимость лечения в случае неэффективности терапии АМП основного заболе-

вания. Был также составлен перечень не прямых затрат (НПЗ): недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью; затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности; определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП) [15—21]. В качестве критерия эффективности использовали частоту клинического успеха лечения взрослых пациентов с острым синуситом на момент окончания лечения (7—14-й день лечения) препаратом Флемоклав Солютаб®, оцениваемую по результатам анализа рутинной клинической практики российских ЛОР-врачей в ходе проведённого исследования FlemENT [7]. В фармакоэкономическое моделирование было решено ввести альтернативные стратегии терапии — АМП, содержащие в своём составе в качестве действующего вещества амоксициллин + клавулановую кислоту. Выбор АМП с данным международным непатентованным названием (МНН) обусловлен тем, что согласно отечественным и международным рекомендациям [4, 22—24] амоксициллин + клавулановая кислота является АМП первого ряда в лечении острого синусита у взрослых. Для выявления данных для построения модели был проведён систематический анализ литературы. В результате, не было обнаружено исследований дизайна типа проспективного наблюдательного с масштабом выборки соответствующей исследованию FlemENT, в связи с этим в фармакоэкономическое моделирование были включены сходные по дизайну и качеству исследования для двух АМП с действующим веществом амоксициллин + клавулановая кислота: Амоксиклав®, Лек д.д., Словения [25], Аугментин® СР [5], ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг», Россия. Дополнительно, был проведён ретроспективный анализ данных литературы по применению препарата Флемоклав Солютаб®, отражающих особенности и преимущества лекарственной формы и фармакокинетики АМП [26, 27].

Структура моделей. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей моделей были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора АМП для терапии острого синусита: Флемоклав Солютаб®, Амоксиклав®, Аугментин® СР (рис.1). Оцениваемый курс терапии острого синусита включал применение антибактериальных средств в режиме дозирования, согласно инструкции по применению [17], и мероприятия, предусмотренные объёмом оказания медицинской помощи, согласно тарифу по клинико-статистической группе (КСГ) «Острый синусит» [19], включающий лечебно-диагностические мероприятия, которые проводились пациентам в ходе исследования FlemENT. Терапию

считали эффективной, если у пациента наступало клиническое выздоровление после применения курса лечения одним из АМП в течение установленного периода 7—14 дней, и неэффективной — в обратном случае. В случае неэффективности терапии предполагалось, что у пациента прогрессирует инфекционный процесс, требующий дальнейшей терапии и назначения иной антибактериальной терапии, а также выполнение повторных инвазивных вмешательств — пункций околоносовых полостей, вовлечённых в инфекционный процесс, вследствие усугубления инфекционного процесса (см. рис. 1).

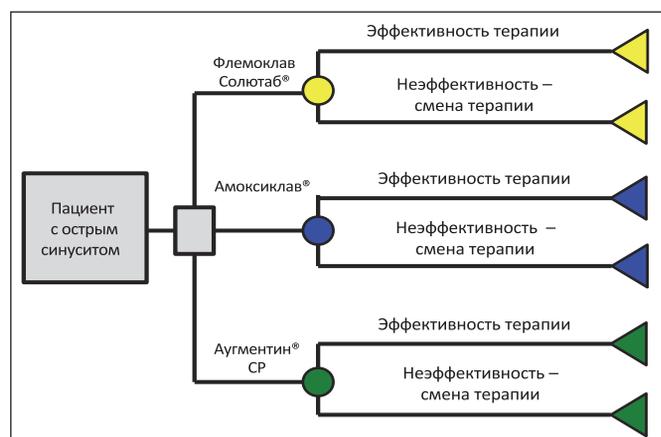


Рис. 1. Модель анализа решений для оценки клинико-экономической эффективности терапии острого синусита АМП оцениваемых стратегий

Дополнительно оценивали вероятность развития тех или иных НЯ оцениваемых стратегий терапии с учётом стоимости оказания медицинской помощи, направленной на их коррекцию.

Источники данных для математического моделирования. В табл. 1 суммированы показатели эффективности терапии у пациентов с рассматриваемым патологическим состоянием.

Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям. В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [18, 19] и в соответствии с Государственным реестром предельных отпускных цен [17]. Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь оценены в соответствии с тарифом по КСГ «Острый синусит», стоимость — 2 971,00 руб. Стоимость сопутствующей терапии была моделирована на основе фармакоэпидемиологических данных. В связи с отсутствием данных о режиме дозирования представленных средств, допускалось, что использовалась одна упаковка, длительность применения в соответствии с горизонтом моделирования — 14 дней. Стоимость оценена на основе данных фармацевтического портала ФАРМиндекс [21]. Итоговая стоимость оказания медицинской помощи больным острым синуситом по каждой из стратегий указаны в табл. 2.

Стоимость неэффективной терапии стратегиями оказания медицинской помощи больным с острым синуситом. В случае неэффективности применения какой-либо из оцениваемых стратегий терапии острого синусита предполагалось, что у пациента развивается инфекционный процесс, требующий дальнейшей терапии в условиях стационара и назначения иной антибактериальной терапии, а также выполнение повторных инвазивных вмешательств — пункций околоносовых полостей, вовлечённых в инфекционный процесс. Итоговые затраты представлены в табл. 3.

Непрямые затраты. Непрямые затраты были рассчитаны только для тех пациентов, у которых применение оцениваемых стратегий оказалось неэффективным и потребовало удлинение сроков лечения, при этом непрямые затраты распространялись на всё количество дней нетрудоспособности [5, 7, 25, 28, 29].

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения АМП в рамках лечения рассматриваемой патологического состояния складывали из стоимости лечебно-диагностических мероприятий, которые предусмотрены при развитии того или иного осложнения лекарственной терапии, предусмотренного в ГТС [19] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию [5, 7, 25].

Результаты

Были рассчитаны суммарные затраты (ПЗ и НПЗ) при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 14 дней. На рис. 2 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, наибольшие затраты были при применении стратегии Амоксицилав® — 12 322 руб. Суммарные затраты при использовании Аугментин® СР были на 2,67% меньше и составили 11 993 руб. в расчёте на одного пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия использования препарата Флемоклав Соллютаб® — 7 141 руб., что на 42% ниже общих затрат в группе применения стратегии Амоксицилав®. При этом наибольшая разница возникла вследствие различной стоимости курса АМП в случае неэффективной основной терапии, а также отличающихся непрямых затрат, связанных со стратегиями лечения. В группе лечения Флемоклав Соллютаб® затраты в случае неэффективности терапии составили 457 руб., в то время как аналогичные затраты в группе АМП Амоксицилав® были в 2,5 раза выше — 1 177 руб. в расчёте на одного пациента. Также в группе лечения препаратом Флемоклав Соллютаб® связанные с данной стратегией непрямые затраты составили 2 820 руб. в расчёте на одного пациента, в то время как соответствующая сумма в группе использования страте-

гии Амоксиклав® была в 2,5 раза выше — 7 253 руб. Схожими непрямыми затратами обладала и стратегия Аугментин® СР — 6 950 руб.

При рассмотрении стратегий в целом структуры затрат на терапию в группах рассматриваемых АМП (Флемоклав Солютаб®, Амоксиклав® и Аугментин® СР) различались незначительно. Так, затраты на основное АМП в группе Флемоклав Солютаб® составили 7% от общих затрат, в то время как в группах сравнения данный показатель был 4%.

Была оценена частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. Чаще всего осложнения возникали в случае применения Аугментин® СР (36,9%). При этом общее количество НЯ в группе Флемоклав Солютаб® было наименьшим (2,2%).

При рассмотрении стратегий в целом структуры затрат на терапию в группах рассматриваемых АМП (Флемоклав Солютаб®, Амоксиклав® и Аугментин® СР) различались незначительно. Так, затраты на основное АМП в группе Флемоклав Солютаб® составили 7% от общих затрат, в то время как в группах сравнения данный показатель был 4%.

Таблица 1

Показатели эффективности сравниваемых стратегий [5, 7, 25]

Показатели эффективности	Флемоклав Солютаб®	Амоксиклав®	Аугментин® СР
Частота клинического выздоровления, %	97,2 [7]	92,8* [25]	93,1 [5]

Примечание: * — показатель эффективности указан из расчёта числа пациентов (в %) с клиническим выздоровлением из обеих групп: 142 пациента из 153.

Таблица 2

Итоговая стоимость лечения острого синусита оцениваемыми стратегиями

Перечень затрат	Флемоклав Солютаб®	Амоксиклав®	Аугментин® СР
Затраты на лекарственную терапию в месяц, руб.	522,45	537,05	472,40
Затраты на амбулаторную помощь, руб.		2 971,00	
Затраты на сопутствующую медикаментозную терапию		358,42	
Итого, руб., 14 дней терапии	3 851,87	3 866,47	3 801,82

Таблица 3

Стоимость неэффективной терапии острого синусита

Перечень затрат	Стоимость, руб.
Затраты на стационарную помощь, КСГ «Острый синусит», длительность 10 дней	11 370,00
Затраты на инвазивные манипуляции — пункция пазух	1 653,90
Затраты на амбулаторный этап, тариф «Острый синусит», длительность 7 дней	2 971,00
Затраты на сопутствующую медикаментозную терапию	358,42
Итого, руб.	16 353,32

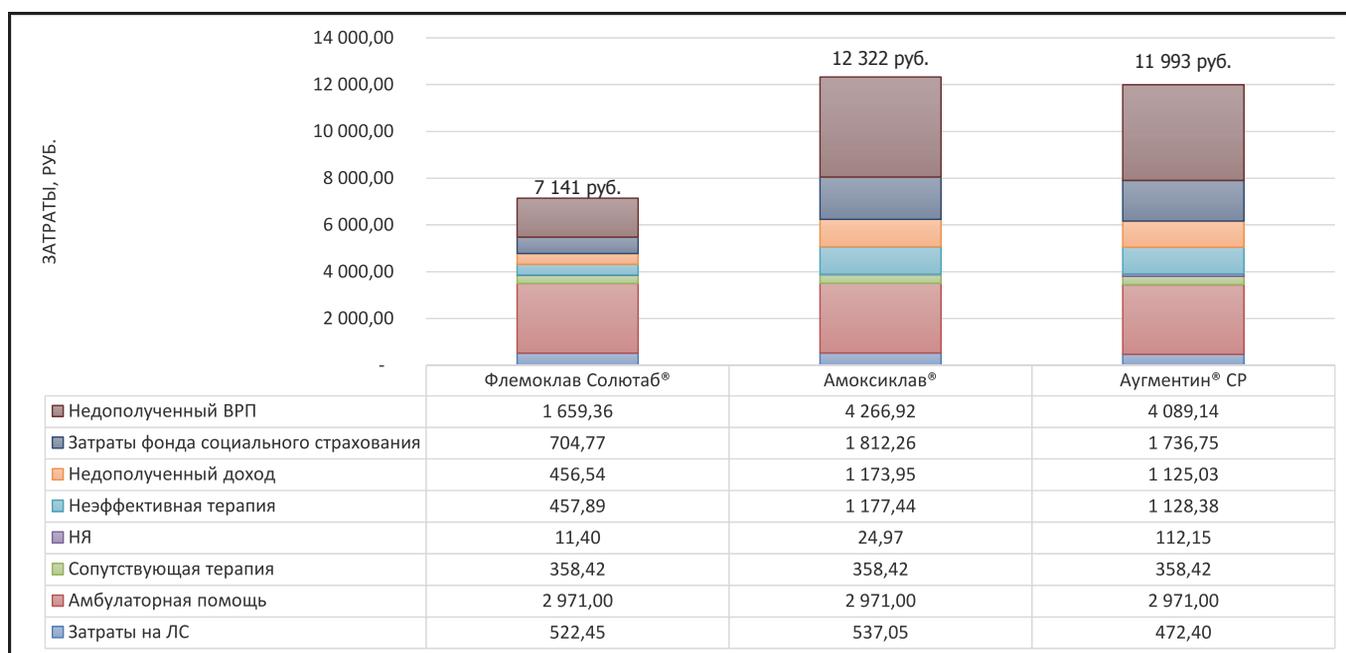


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 14 дней

Относительно показателя частоты клинического выздоровления стратегия применения Флемоклав Соллютаб® обладала большей эффективностью по сравнению со стратегиями использования Амоксиклав® и Аугментин® СР: соответствующий показатель эффективности при использовании данной стратегии был равен 97,2% случаев. Аналогичный показатель для стратегии применения Аугментин® СР был ниже на >4% ниже и составил 93,1%. Схожим показателем (92,8% случаев клинического выздоровления) обладала и стратегия использования Амоксиклав®. Графическое представление итогов СЕА для терапии различных стратегий представлено на рис. 3.

Как следует из данных на рис. 3, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, при рассмотрении критерия эффективности «частота клинического успеха лечения» стратегия применения Флемоклав Соллютаб® показала более высокие показатели эффективности по сравнению со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, в данном случае стратегия Флемоклав Соллютаб® доминировала. СЕР, характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента для стратегий Флемоклав Соллютаб®, Аугментин® СР и Амоксиклав® составили (по возрастающей) 7 347 руб., 12 882 руб. и 13 278 руб., соответственно.

Исходя из результатов моделирования, при сравнении со стратегиями использования препаратов Амоксиклав® и Аугментин® СР применение стратегии

Флемоклав Соллютаб® влекло за собой понижение затрат, при этом эффективность увеличивалась. При горизонте моделирования 14 дней экономия затрат составила 5 180 руб. при сравнении с Амоксиклав® и 4 851 руб. — при сравнении с Аугментин® СР. При этом прирост эффективности был 4,4 и 4,1%, соответственно. Таким образом, стратегия Флемоклав Соллютаб® доминировала полученными данными. Соответственно, можно сказать, что при сравнении с другими изученными стратегиями применение Флемоклав Соллютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях российской рутинной амбулаторной клинической практики в условиях здравоохранения РФ является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимости АМП. В результате, при одновременном многократном изменении этих параметров при рассмотрении показателя частоты клинического выздоровления стратегия применения Флемоклав Соллютаб® оставалась более эффективной и менее затратной стратегией. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет. Были рассчитаны суммарные затраты бюджета РФ при применении препаратов Флемоклав Соллютаб®, Амоксиклав® и Аугментин® СР в терапии взрослых пациентов с

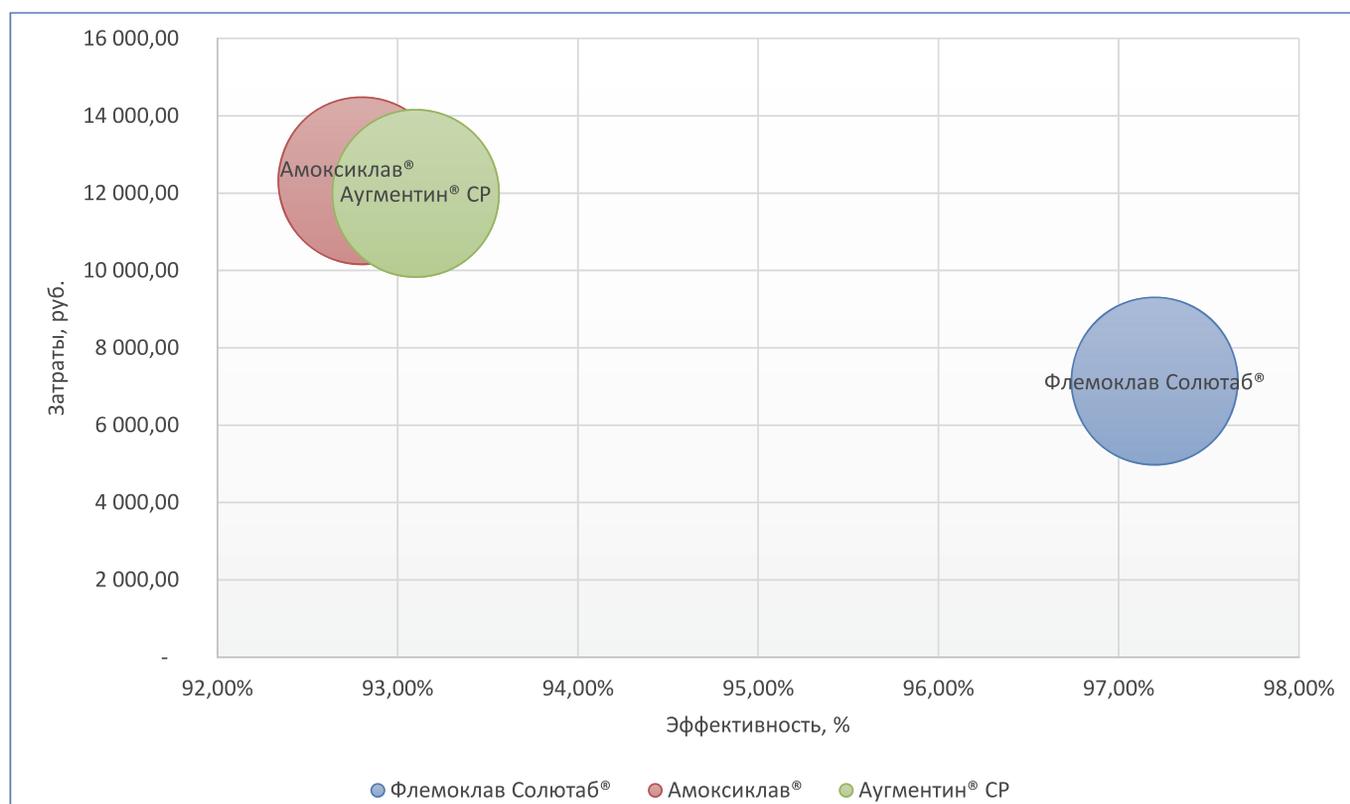


Рис. 3. Соотношение затрат и показателя эффективности «частота клинического ответа», горизонт моделирования — 14 дней

острым синуситом в условиях российской рутинной амбулаторной клинической практики в условиях здравоохранения РФ в расчёте на 14 дней. В расчёт входили прямые затраты, связанные с применением стратегий сравнения, а также не прямые затраты в виде недополученного ВРП, затрат фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности и недополученного дохода пациента в связи с временной нетрудоспособностью. При расчёте учитывалась эффективность каждой из стратегий. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. Средние затраты на одного пациента при применении Флемоклав Соллютаб® составляют 7 141 руб., в случае использования Амоксиклав® затраты составляют 12 322 руб. на одного пациента. Для стратегии Аугментин® СР затраты на одного пациента — 11 993 руб. Были рассчитаны затраты при лечении 1 000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемый АМП, 60% и 30% пациентов. В результате, при сравнении как со стратегией Амоксиклав®, так и со стратегией Аугментин® СР использование Флемоклав Соллютаб® является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением препарата Флемоклав Соллютаб® у 100% пациентов позволяет сохранить значительные средства бюджета — до 5 180 193 руб. относительно препарата Амоксиклав® и до 4 851 448 руб. относительно препарата Аугментин® СР, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией дополнительно до 725 пациентов.

Обсуждение

Впервые в российских условиях был проведён сравнительный фармакоэкономический анализ применения АМП Флемоклав Соллютаб® в терапии острого синусита у взрослых, основанный на данных проспективного наблюдательного исследования в условиях рутинной амбулаторной практики ЛОР-врачей. Острые синуситы являются достаточно частой причиной временной нетрудоспособности, с чем и связаны значительные экономические потери [1—3]. Кроме того, проблема антибиотикорезистентности и отсутствия новых АМП требует поиска путей оптимизации использования имеющихся антибиотиков [30, 31]. В рамках оптимизации антибиотикотерапии острого синусита и был проведён фармакоэкономический анализ применения АМП, содержащих в своём составе в качестве действующего вещества амоксициллин + клавулановую кислоту — средство первого ряда в лечении острого синусита у взрослых, согласно отечественным и международным реко-

мендациям [4, 22—24]. Была разработана фармакоэкономическая модель оценки применения амоксициллина/клавуланата в терапии острого синусита на основе результатов исследования FlemENT [7].

В результате при горизонте моделирования 14 дней по итогам анализа «затраты—эффективность» терапии острого синусита стратегия применения препарата Флемоклав Соллютаб® при рассмотрении «частота клинического успеха лечения» показала более высокие показатели эффективности по сравнению со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР, являясь при этом и менее затратной альтернативой. Таким образом, в данном случае стратегия Флемоклав Соллютаб® доминировала. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии. По результатам анализа, использование препарата Флемоклав Соллютаб® является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет».

Таким образом, применение препарата Флемоклав Соллютаб® в терапии острого синусита является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении с иными стратегиями терапии данной нозологии. Использование препарата Флемоклав Соллютаб® позволяет существенно снизить уровень не прямых затрат, а также уровень затрат на сопроводительную терапию из-за развития нежелательных явлений, как АМП с наиболее благоприятным профилем безопасности вследствие использования современных технологий и производства, и особой лекарственной формы — таблетки диспергируемые.

Выводы

1. Применение препарата Флемоклав Соллютаб® в качестве терапии острого синусита является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.
2. Для стратегии Флемоклав Соллютаб® характерны высокая клиническая эффективность и лучший профиль безопасности с наименьшей стоимостью купирования возникающих НЯ среди изученных медицинских технологий лечения данной группы пациентов по сравнению со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР.
3. Использование препарата Флемоклав Соллютаб® при сравнении со стратегиями Амоксиклав® и Аугментин® СР является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: применение препарата Флемоклав Соллютаб® позволяет сохранить значительные средства бюджета здравоохранения — до 5 180 193 руб. из расчёта на 1 000 пациентов, что предоставляет возможность пролечить при помощи данной стратегии дополнительно до 725 пациентов на уровне бюджета здравоохранения.

Ограничения исследования

Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования.

Во-первых, данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективно-

сти, получены в исследованиях, проводимых в разных условиях и временных промежутках.

Во-вторых, при расчёте прямых затрат на оказание помощи по той или иной нозологии учитывались стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности были из зарубежных исследований.

Литература

1. Руководство по оториноларингологии, под ред. И. Б. Солдатова, М.: Медицина. 1997; 256—272.
2. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии. РМЖ. 2014; 26: 1897.
3. Бобров М.В. Клинико-экономическое обоснование этиотропного лечения респираторных вирусных инфекций: автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград, 2006; 24.
4. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Х.Т. Абдулкеримов, Т.И. Гаращенко, В.И. Кошель, С.В. Рязанцев, В.М. Свистушкин; под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014; 40.
5. Anon J.B., et al. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. American Journal of Otolaryngology—Head and Neck Medicine and Surgery. 2006; 27: 248—254.
6. Walley T., Naycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
7. Рязанцев С. В. Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых пациентов с острыми синуситами препаратом Флемоклав Соллютаб® в обычной поликлинической практике в России (FlemENT). Российская оториноларингология. 2017; 2 (87): 150—155.
8. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
9. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей. 2000; 579.
10. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. Пособие / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013; 42.
11. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / Под ред. Воробьева П.А. М.: Ньюдиамед, 2004; 404.
12. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). / Под редакцией А.Г. Чучалина. Выпуск XV. М.: 2014.
13. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. М.: 2016.
14. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. Москва 2016.
15. По данным аналитической компании IMS Health на сентябрь 2016 г.
16. Справочная аптека «Медицина для Вас» www.medlux.ru.
17. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
18. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 N 1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов»
19. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга <https://spboms.ru/>
20. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>
21. Российский Фармацевтический Портал ФАРМИНДЕКС.РФ <http://www.pharmindex.ru>
22. Wald E.R., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013; 132 (1): e262—80.
23. McKee J., Ogletree R.L. Jr. Bacterial rhinosinusitis guidelines. J Miss State Med Assoc. 2012; 53 (5): 161—3.
24. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации / А.С. Лопатин, В.М. Свистушкин. М.: 2015; 28.
25. Крюков А.И., Овчинников Ю.М., Рязанцев С.В., и соавт. Сравнительная оценка эффективности и безопасности Амоксиклава® 2х и Амоксиклава® у больных острым синуситом. РМЖ. 2003; 22: 1253.
26. Sethi S., et al. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2000/125 mg twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 mg twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Antimicrob. Agents. Chemother. 2005; 49 (1): 153—160.
27. Карпов О.И. и др./ Пути повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. Детские инфекции. 2006; 5: 3: 52 — 55.
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
29. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, официальный сайт, <http://petrostat.gks.ru>
30. Тарасов А.А., Каманин Е.И., Крюков А.И., Страчунский Л.С. Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4: 1.
31. Колбин А.С., Сидоренко С.В., Балыкина Ю.Е. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности. Клиническая фармакология и терапия. 2010; 19 (5): 16—22.
32. Adapted from Brosa M., Gisbert R., Rodríguez Barrios J.M., Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. Pharmacoeconomics Spanish Research Articles. 2005; 2: 65—79.
33. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. Value Health. 2003; 6 (1): 9—17.
34. Sher L., et al. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005; 24 (4): 301—308.
35. Sourgens H. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001; 39 (2): 75—82.
36. Cortvriendt W.R. et al. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. Arzneimittelforschung. 1987; 37 (8): 977—9.

Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба и дабрафениба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.², Балькина Ю.Е.², Проскурин М.А.²

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт Петербург

² — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт Петербург

Резюме. *Цель.* Определить фармакоэкономическую целесообразность применения вемурафениба в сравнении с дабрафенибом в лечении неоперабельной или метастатической меланомы кожи (МК) у пациентов с BRAF V600 мутацией в условиях РФ с позиции государственной системы здравоохранения и долгосрочной перспективы использования. *Материалы и методы.* Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). При превышении затрат и эффективности одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводили инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratio — ICER). Анализ затрат включал в себя расчёт следующих прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (МК) — затраты на ЛС; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения; стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме; стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания. Оценивали две медицинские технологии — противоопухолевые схемы в зависимости от выбранного метода: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб по 150 мг 2 раза в день. В основе исследования — математическое моделирование. *Результаты.* Было показано, что применение в терапии метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600 стратегии с использованием вемурафениба было сопоставимо с дабрафенибом по эффективности, однако характеризовалось меньшей стоимостью (на 3,7% ниже), что выражается меньшим коэффициентом эффективности затрат для вемурафениба в сравнении с дабрафенибом: на 7% и 18% по показателям эффективности — медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и средняя продолжительность периода ВБП. *Выводы.* На момент выполнения исследования наиболее целесообразной с экономической точки зрения является стратегия терапии вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом. Наибольшее влияние на результаты анализа эффективности затрат оказывает цена препаратов.

Ключевые слова: вемурафениб, дабрафениб, меланома, фармакоэкономика

Health economic analysis of vemurafenib and dabrafenib in patients with metastatic or unresectable melanoma with BRAF V600 mutation.

Kolbin A.S.^{1,2}, Kurylev A.A.¹, Balykina Y.E.², Poskurin M.A.²

¹ — First Pavlov State Medical University of St.Peterburg, St.Peterburg

² — St. Petersburg State University, St.Peterburg

Abstract. *Aim.* To perform health-economic evaluation of vemurafenib in comparison to dabrafenib in patients with metastatic or unresectable melanoma with BRAF V600 mutation in Russia from the healthcare system perspective. *Materials and methods.* Mathematical modelling and cost effectiveness analysis with cost-effectiveness ratio (CER) calculation were used. If costs and effectiveness of one drug are higher comparing to another incremental cost-effectiveness ration is calculated. We accounted for following direct medical costs: vemurafenib and dabrafenib, diagnostic procedures, hospital stay, outpatient visits, BRAF mutation test, adverse events correction. Two heath technologies were evaluated: vemurafenib 960 mg BID, dabrafenib 150 mg BID. *Results.* In patients with metastatic or unresectable melanoma vemurafenib and dabrafenib have comparative effectiveness,

but vemurafenib total costs were by 3,7% lower. Vemurafenib CER was by 7% and 18% lower comparing to dabrafenib when median and mean PFS, respectively, are used as effectiveness criteria. *Conclusions.* The study shows vemurafenib to be a cost-effective strategy. The cost of drug has the maximum influence on the study results.

Keywords: vemurafenib, dabrafenib, melanoma, health economics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Введение

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Помимо кожной формы меланомы, составляющей более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому. В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы кожной формы последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения [1].

Данные современных эпидемиологических исследований показывают стремительный рост заболеваемости МК в разных странах, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что позволяет рассматривать этот факт, как общемировую тенденцию. На её долю в мире приходится около 4% всех случаев рака кожи, но до 80% смертельных исходов. Причём, заболевание характерно для людей работоспособного возраста [2—4]. При относительно небольшой заболеваемости в России — 8 639 больных в год, рост МК за последние 10 лет является одним из наиболее высоких. В России заболеваемость МК составляет 6,09 на 100 000 населения, что уступает аналогичному показателю в США, Австралии, Германии, Великобритании, Франции, Италии [5]. В 2012 г. смертность в России от МК составила 3 419 человек. Стандартизованный показатель смертности оказался равным 1,5 на 100 000 населения. Прирост смертности за период 2002—2012 гг. составил 14,7% [1].

В 40—60% случаев меланома кожи ассоциирована с мутациями онкогена BRAF (локализация в геноме клетки 7q34), следствием которых является конститутивная активация серин/треониновой киназы BRAF и, соответственно, митогенного сигнала по пути MAPK/ERK [6, 7]. Около 90% таких мутаций приводят к замене глутамата на валин в кодоне 600 (BRAF V600E); известны и другие активирующие BRAF мутации (например, BRAF V600K, BRAF V600R) [8, 9]. Необходимо отметить, что, согласно результатам первого Всероссийского многоцентрового молекулярно-эпидемиологического исследова-

ния меланомы, в российской популяции пациентов мутации гена BRAF выявлены в 61% опухолей. В исследовании были использованы патоморфологические образцы 1 035 пациентов из всех Федеральных округов РФ [10].

Вемурафениб включён в ряд международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению МК в терапии первой линии, в частности в рекомендации NCCN (National comprehensive cancer network — Национальная всесторонняя онкологическая сеть) [11], ESMO — Европейское общество медицинской онкологии [12] и RUSSCO (Russian society of clinical oncology — Российское общество онкологов химиотерапевтов) [1].

Цель

Определить фармакоэкономическую целесообразность применения вемурафениба в сравнении с дабрафенибом в лечении неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с BRAF V600 мутацией в условиях РФ с позиции государственной системы здравоохранения и долгосрочной перспективы использования.

Методология

При методологии клинико-экономического анализа были использованы российские и международные рекомендации [13—18] с расчётом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат); BIA (budget impact analysis — анализ влияния на бюджет). Исследование было проведено для анализа эффективности затрат (CEA) с учётом особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации с перспективы системы здравоохранения.

Стоимость лечения. Был составлен перечень затрат:

- 1) стоимость лечения основного заболевания (МК) — затраты на ЛС;
- 2) стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения;

- 3) стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме;
- 4) стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию НЯ, вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания.

Затраты на лечение были оценены на основании данных портала www.imshealth.com [19], Государственного реестра предельных отпускных цен [20], на основании Постановления Правительства РФ от 28 ноября г. № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 гг.» [21], Генерального тарифного соглашения на 2017 г. (ГТС) [22], официального сайта единой информационной системы в сфере закупок [23].

Эффективность лечения. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РКИ и мета-анализов.

Основываясь на данных клинических исследований применения указанных медицинских технологий, основным критерием эффективности терапии была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) в месяц.

Для выявления данных для построения модели был проведён систематический анализ литературы.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению ЛС, используемых в терапии метастатической или неоперабельной МК: вемурафениб (Зелбораф) и дабрафениб (Тафинлар).

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования, в которых указанные ЛС использовались в режимах, не подходящих

для терапии метастатической и неоперабельной МК, а также в комбинированной терапии.

Структура моделей. Для клинико-экономической оценки ЛС в терапии метастатической или неоперабельной МК была использована модель «дерева принятия решений». При построении модели «дерева принятия решений» опирались на рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [24]. Модель «дерева принятия решений» основана на данных клинических исследований по применению ЛС в режимах, используемых в терапии метастатической или неоперабельной МК у пациентов с мутацией BRAFV600.

На первом этапе фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи пациенту с метастатической или неоперабельной МК. В основу модели были положены крупные РКИ вемурафениба и дабрафениба — BRIM3 [25] и BREAK-3 [26], в которых определяли демографические показатели оцениваемой когорты пациентов и соотношение между стратегиями оказания медицинской помощи. Прямых сравнительных исследований вемурафениба и дабрафениба нами обнаружено не было, по этой причине применяли непрямой метод сравнения. Схематическое представление исследований приведено на рис. 1.

Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Учитывая идентичные популяции пациентов в исследованиях BRIM3 [25] и BREAK-3 [26] в качестве моделируемой популяции была принята объединённая популяция из двух вышеперечисленных исследований по группе дакарбазина. Расчёт ВБП был произведён непрямой метод по коэффициентам отношения шансов.

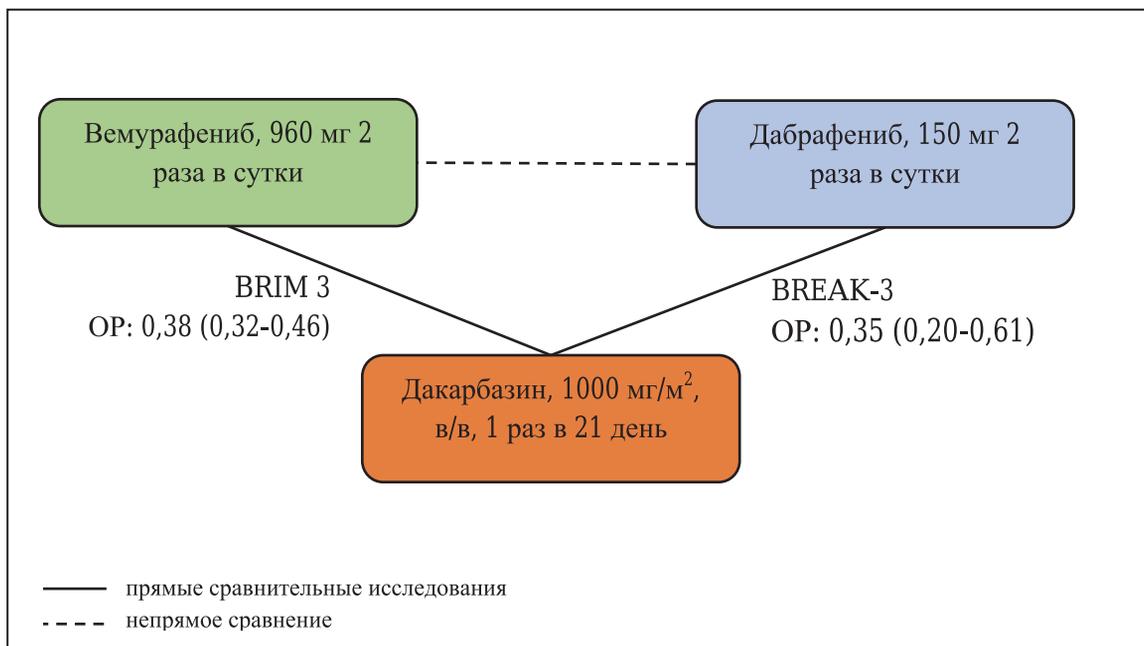


Рис. 1. Схема непрямого сравнительного дизайна

Базовые характеристики пациентов модели в зависимости от режима терапии (по данным исследования BRIM3 [25] и BREAK-3 [26])

Характеристики	Вемурафениб [25]	Дабрафениб [26]
Число пациентов, n	337	187
Средний возраст, лет	56 (47–65)	55,0 (22–93)
Пол, % Мужчины	200 (59%)	112 (60%)
Соматический статус по ECOG, %		
0	229 (68%)	124 (66%)
1	108 (32 %)	62 (33%)
Стадия		
M1a	34 (10%)	23 (12%)
M1b	62 (18%)	34 (18%)
M1c	221 (66%)	124 (66%)
Повышенный уровень лактатдегидрогеназы, n (%)	142 (42 %)	67 (36%)

Примечание: Вемурафениб: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб 150 мг 2 раза в день; ECOG — международная шкала общего состояния онкологического больного

Фармакоэкономическая модель «дерева принятия решений» была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента (рис. 2).

Модель начинали с выбора ЛС терапии метастатической или неоперабельной МК:

- вемурафениб по 960 мг 2 раза в день;
- дабрафениб по 150 мг 2 раза в день.

Далее пациенты входили в цикл Маркова. При этом допускалось, что пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с Приказом Минздрава России от 07.11.2012 №604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)» [27]. Пациенты проходили диагностические процедуры с периодичностью 8 нед, по критериям частоты оценки прогрессирования опухолевого процесса RECIST.

При прогрессировании заболевания терапию первой линии прекращали. Конечным состоянием цикла Маркова считали прогрессирование заболевания. Длительность цикла составила 1 мес, максимальный горизонт моделирования — 12 мес.

Схематическое представление модели «дерева принятия решений» и цикла Маркова для модели пациентов с МК приведены на рис. 2 и 3.

Дополнительно оценивали вероятность развития тех или иных НЯ оцениваемых стратегий терапии с учётом стоимости оказания медицинской помощи, направленной на их купирование.

Источники данных для математического моделирования. С помощью оценочной модели определяли стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий при использовании различных стратегий терапии больных с метастатической и неопера-

бельной МК, таких как частота эффективного лечения и частота развития осложнений. В табл. 2 суммированы показатели эффективности терапии первой линии МК у пациентов с мутацией BRAF V600.

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, основываясь на кривых выживаемости Каплан—Мейера для каждой схемы химиотерапии, представленных в РКИ [25, 26, 28], были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям. В основу расчётов стоимости оказания медицинской помощи были положены данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи (Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов») [21] и Генерального тарифного соглашения на 2017 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [22].

1). *Стоимость лечения основного заболевания (МК).*

Расчёт стоимости лечения основного заболевания (неоперабельной и метастатической МК) включал в себя затраты на терапию первой линии химиотерапевтическими ЛС из оцениваемых стратегий.

Расчёт стоимости ЛС сравниваемых стратегий первой линии терапии неоперабельной или метастатической МК проводился исходя из предположения о том, что длительность терапии составляет период от начала терапии до прогрессирования опухолевого процесса и соответствует медиане выживаемости без прогрессирования для каждой из стратегий (табл. 3).

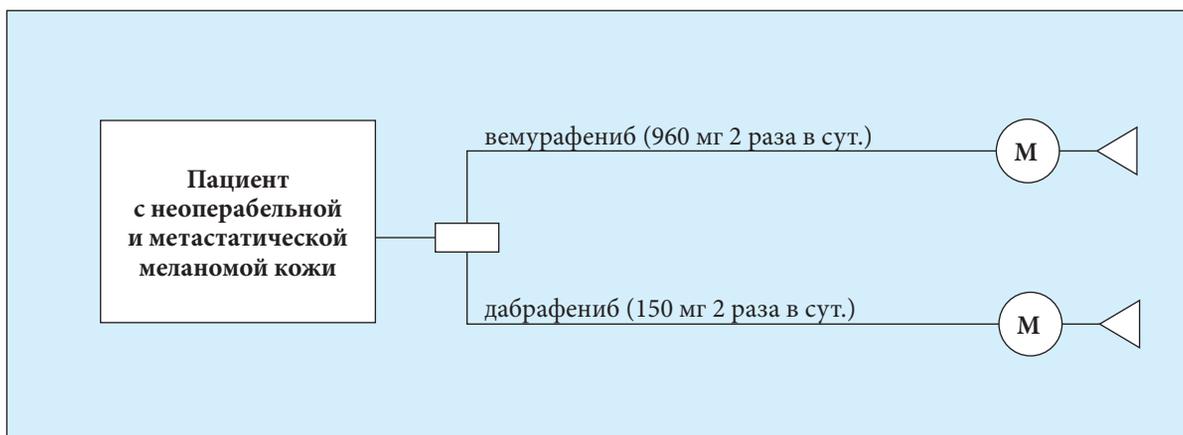


Рис. 2. Модель «дерева принятия решений» для оценки фармакоэкономической эффективности терапии первой линии метастатической или неоперабельной МК

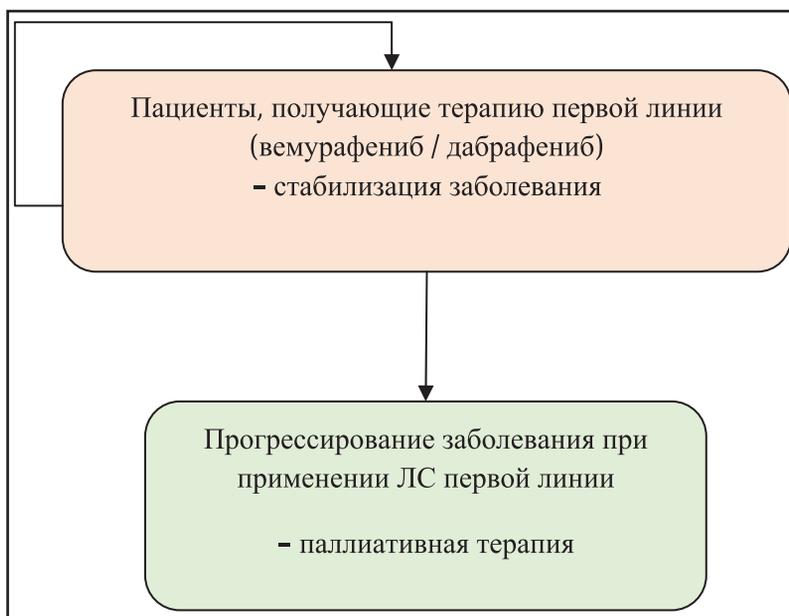


Рис. 3. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий химиотерапии первой линии у пациентов с метастатической или неоперабельной МК и мутацией BRAF V600

Таблица 2

Показатели эффективности сравниваемых стратегий [25, 26, 28]

Показатели эффективности	Вемурафениб, n = 337 [25]	Дабрафениб, n = 187 [28]
Медиана общей выживаемости, мес	13,6 [95% ДИ 12,0—15,2]	18,2
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	6,9 [95% ДИ 6,1—7,0]	6,9

Примечание: Вемурафениб: вемурафениб по 960 мг 2 раза в день; дабрафениб 150 мг 2 раза в день; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Стоимость проведения химиотерапии лекарственными средствами

Стратегия терапии	Лекарственное средство (МНН)	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена, руб.*	Доза на 1 месяц терапии, мг	Стоимость 1 месяца терапии, руб.
Вемурафениб	Вемурафениб	Зелбораф	таб. 240 мг № 56	89 974,64	57 600	359 898,56
Дабрафениб	Дабрафениб	Тафинлар	таб. 75 мг № 120	387 626,00	9000	387 626,00

Примечание: МНН — международное непатентованное название.

2). *Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, сопроводительной терапии и диагностических ЛС.*

Стоимость оказания медицинской помощи сформирована на основе перечня услуг для диагностики ответа на терапию из стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение), Приказ Минздрава РФ от 7.11.2012 года №604н.

Для оценки стоимости услуг применялись тарифы на медицинские услуги из ГТС СПб [22]. Общая стоимость услуг составила 872,26 руб. Периодичность проведения диагностических обследований для оценки ответа на терапию, согласно рекомендациям RECIST, была равна 8 нед. Таким образом, за период до прогрессирования для стратегии с использованием вемурафениба, пациенты пройдут обследование 3 раза, и общие затраты на оказание медицинской помощи составят 2 616,78 руб. или 436,13 руб./мес.

3). *Стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме.*

Стоимость определения мутации 15 экзона гена BRAF при меланоме включала в себя затраты на оборудование, реактивы и другие расходные материалы и составила 16 500 руб. С учётом охвата всей популяции больных с неоперабельной или метастатической меланомой при проведении диагностики стоимость теста, приходящегося на одного пациента с выявленной BRAF-мутацией, составит 27 227 руб. [33]. Доля больных с мутацией BRAF V600 — 60%. При расчётах стоимости диагностики мутации BRAF учитывали тот факт, что компания ЗАО «Рош-Москва» проводит бесплатную диагностику мутации BRAF у пациентов с меланомой кожи, располагая при этом собственным оборудованием и необходимыми расходными материалами.

4). *Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ.*

Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС первой линии терапии неоперабельной и метастатической МК складывали из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени тяжести (1—2-й степени) необходимо амбулаторное лечение, предусмотренное в ГТС [22] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. НЯ тяжёлой степени (3-й или 4-й степени) сопровождалась госпитализацией пациента. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при ос-

ложнениях химиотерапевтического лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным КСГ (клинико-статистическая группа) [22].

Анализ затраты-эффективность. Стоимость болезни был оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она являлась «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводили инкрементальный анализ.

Анализ чувствительности. Многосторонний анализ чувствительности был проведён, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям таких ключевых параметров, как эффективность ЛС и затраты. Изменение каждого параметра проводили в интервале $\pm 25\%$ от полученного результата.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий.

По результатам моделирования определяли эффективность. В качестве критерия эффективности выступала выживаемость без прогрессирования (ВБП), мес.

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 мес. На рис. 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 4, при горизонте моделирования 1 год наибольшие ПЗ были при применении стратегии дабрафениба — 2 904 461 руб. Суммарные затраты при использовании вемурафениба были на 3,7% меньше и составили 2 799 298 руб. в расчёте на одного пациента. При этом разница возникла вследствие различной стоимости курса ЛС.

Исходя из представленных на рис. 4 данных, при рассмотрении стратегий в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах, рассматриваемых ЛС вемурафениба и дабрафениба, были схожи: доля затрат на ЛС в случае применения стратегии вемурафениба составляла 97%, аналогичная доля затрат при использовании дабрафениба была 96%. В обеих группах сравнения около 2% от затрат на терапию приходилось на коррекцию НЯ.

Стратегии применения вемурафениба и дабрафениба обладали одинаковыми значениями медианы ВБП — 6,9 мес ВБП (табл. 3), однако средняя продолжительности периода ВБП составила для вемурафениба и дабрафениба 8,3 мес и 7,3 мес, соответственно.

Итоги анализа эффективности затрат для терапии различных стратегий представлены на рис. 5 и в табл. 4.

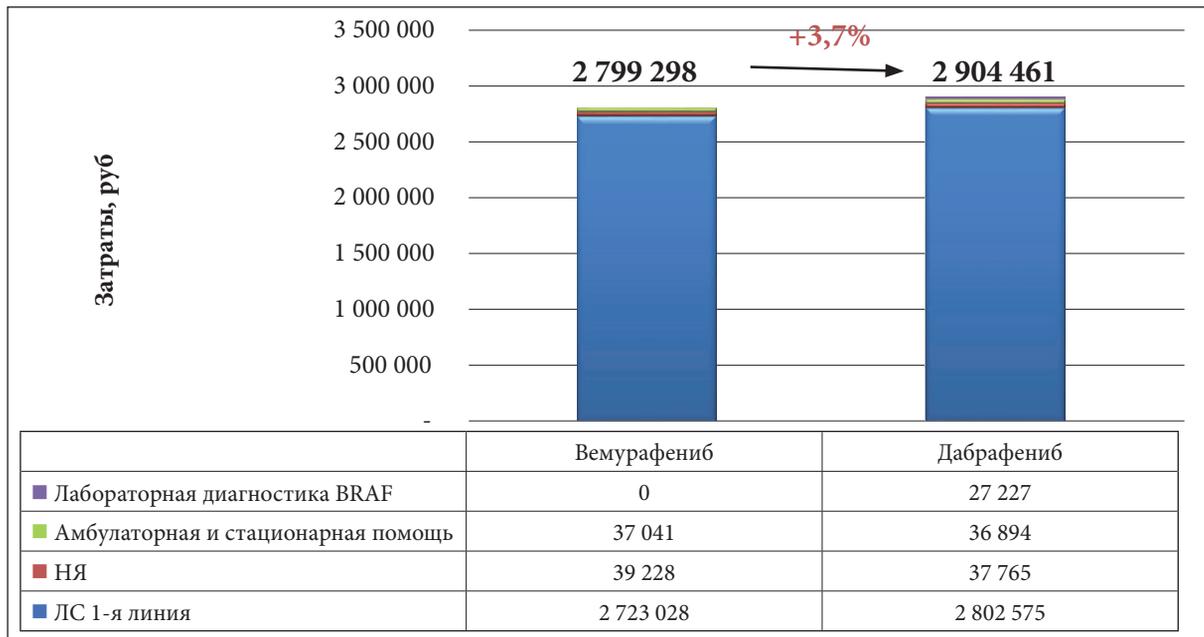


Рис. 4. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год

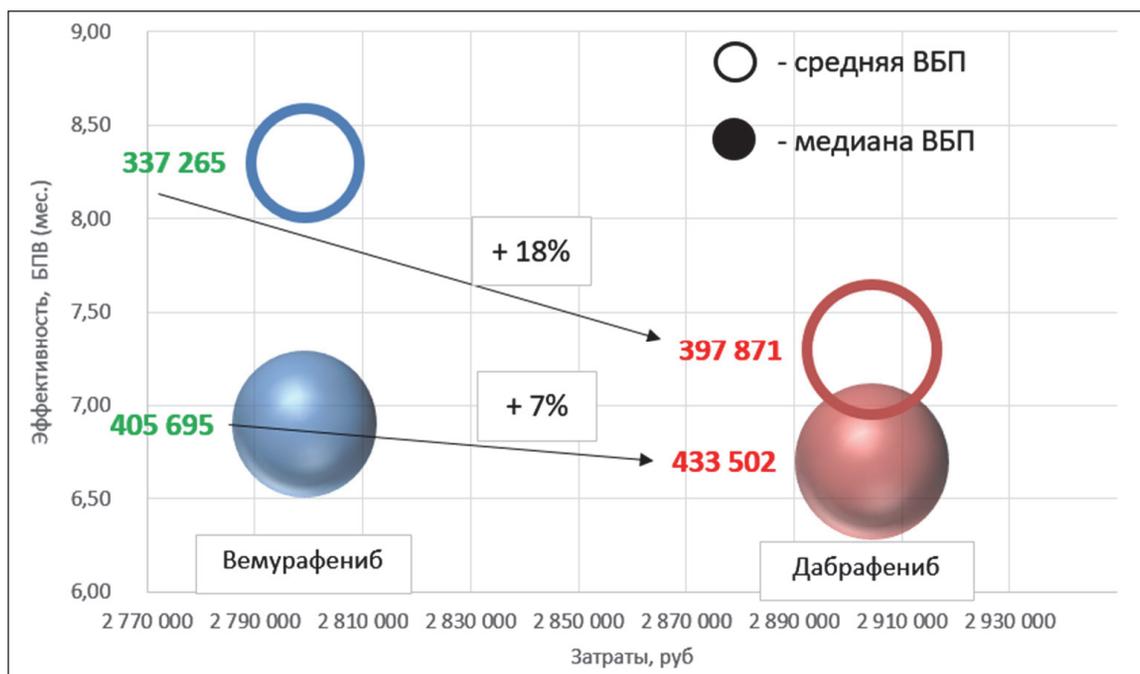


Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

Таблица 4

Результаты анализа эффективности затрат

Стратегия терапии	Медиана БПВ, мес	CER, руб.	Средняя ВБП, мес	CER, руб.
Вемурафениб	6,90	405 695	8,30	337 265
Дабрафениб	6,70	433 502	7,30	397 871

Примечание: БПВ — выживаемость без прогрессирования; CER — cost-effectiveness ratio.

Как видно исходя из данных рис. 5 и табл. 4 коэффициенты эффективности затрат, отражающие стоимость терапии одного месяца до момента прогрессирования, ниже для стратегии вемурафениб в сравнении с дабрафенибом: на 7% и 18% по показателям эффективности — медиана ВВП и средняя продолжительность периода ВВП.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛП. В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛП было показано, что результаты анализа эффективности затрат наиболее зависимы от цены вемурафениба и дабрафениба.

Обсуждение полученных данных

В Российской Федерации фармакоэкономический анализ применения таргетных препаратов при метастатической или неоперабельной меланоме проводится не впервые. Ранее *Колбиным А.С. и соавт.* было проведено фармакоэкономическое сравнительное исследование препаратов вемурафениб и дакарбазин [29], которое продемонстрировало большую эффективность и большую стоимость вемурафениба в сравнении с дакарбазином. Прирост затрат составил 2 876 716 руб. при приросте эффективности 5,3 по показателю «ВВП, мес». Соответствующий коэффициент ICER для стратегии вемурафениб составил 542 777 руб./мес. Позднее сравнительное фармакоэкономическое исследование вемурафениба и дабрафениба было проведено *Куликовым А.Ю. и соавт.* [30], которые показали меньшие затраты на терапию дабрафенибом в сравнении с вемурафенибом при сопоставимых значениях показателей эффективности.

В настоящем исследовании мы рассчитали стоимость 1 мес терапии дабрафенибом на уровне 287 626,00 руб./мес, что ниже по сравнению с данными, полученными *Куликовым А.Ю. и соавт.* [30] — 353 920,00 руб./мес. Однако наибольшие различия в оценке стоимости 1 мес терапии были характерны для стратегии вемурафениб: так, в настоящем исследовании стоимость одного месяца терапии вемурафенибом составила 359 898,56 руб./мес, в ранее проведённом исследовании *Колбина А.С. и соавт.* [29] — 375 701,53 руб./мес, тогда как в работе *Куликова А.Ю. и соавт.* — 490 055,00 руб./мес, что на 36% выше наших оценок. Разница в стоимости терапии 1 мес в первую очередь определяется существенным влиянием на результаты фармакоэкономических иссле-

дований цены препаратов, что подчёркивается всеми авторами [29, 30].

Выводы

1. На момент выполнения исследования наиболее целесообразной с экономической точки зрения является стратегия терапии вемурафенибом в сравнении с дабрафенибом, т.к. для неё характерны меньшие суммарные прямые медицинские затраты (на 3,7% ниже) при сопоставимой эффективности.
2. Для терапии вемурафенибом характерны наименьшие показатели эффективности затрат в сравнении с дабрафенибом: на 7 и 18% по показателям эффективности — медиана ВВП и средняя продолжительность периода ВВП.
3. Наибольшее влияние на результаты анализа эффективности затрат оказывает цена препаратов.
4. Для наиболее точной клинико-экономической оценки лекарственных средств, применяемых для терапии метастатической меланомы необходимо построение максимально полной модели заболевания с учётом общей выживаемости и последних данных по безопасности применяемых препаратов.

Ограничения исследования

На момент выполнения анализа в международных [11] и российских [1, 31] рекомендациях по лечению метастатической меланомы наиболее эффективной при наличии мутации BRAF V600 признаётся комбинированная терапия: вемурафениб+кобиметиниб или дабрафениб+траметиниб. Для терапии при отсутствии мутации BRAF V600 рекомендованы иммунопрепараты: ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб. В настоящем исследовании мы не проводили сравнительной оценки комбинированной таргетной терапии и иммунотерапии метастатической меланомы, что может рассматриваться как ограничение исследования, тем не менее, по данным Европейского общества медицинской онкологии, в странах Восточной Европы любую таргетную терапию получает 26% пациентов [32] с метастатической меланомой, что связано с невозможностью возмещения затрат на терапию бюджетами здравоохранения. Таким образом, ввиду нерешённых проблем возмещения затрат на таргетную терапию больных метастатической меланомой кожи, сравнительный анализ таргетных препаратов в монотерапии не теряет своей актуальности.

Литература

1. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2016; 4. Спецвыпуск 2: 176—185
2. Patel P.M., Suciu S., Mortier L. et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18302). *European Journal of Cancer*. 2011;47:1476148.
3. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics. 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:220—41.
4. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:10—29.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016; 236.
6. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949—54.
7. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135—47.
8. El Osta H., Falchook G., Tsimberidou A. et al. BRAF mutations in advanced cancers: clinical characteristics and outcomes. *PLoS One*. 2011; 6: e25806.
9. Amanuel B., Grieu F., Kular J. et al. Incidence of BRAF p.Val600Glu and p.Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. *Pathology*. 2012; 44:357—9.
10. Франк Г.А., Имянитов Е.Н., Завалишина Л.Э. и соавт. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014; 3.
11. NCCN Practical guidelines. Электронный ресурс. URL: <http://www.nccn.org>
12. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23: Suppl 7: vii86—91.
13. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
14. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). М: Ньюдиамед, 2004; 404.
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. / Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013; 42.
16. Walley T., Hauxoh A., Boland A. *Pharmacoeconomics* — Elsevier Health Sciences. 2004; 216.
17. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. *Cost-effectiveness in Health and Medicine* — New York: Oxford University Press, 1996; 425.
18. Mauskopf J.A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis, *Value in Health*. 22007;10(5):336-347.
19. Электронный ресурс URL: www.imshealth.com.
20. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
21. Постановление Правительства РФ от 19.12.2016 N 1403 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 г. и на плановый период 2018 и 2019 годов»
22. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
23. Официального сайта единой информационной системы в сфере закупок. Электронный ресурс. URL:<http://zakupki.gov.ru>
24. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003; 6 (1): 9—17.
25. McArthur G.A. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15 (3): 323—332.
26. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9839): 358—65.
27. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 604н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при меланоме кожи, генерализация и рецидив заболевания (химиотерапевтическое лечение)».
28. Larkin J. et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicenter, safety study. *Lancet, Oncol*. 2014; Published online in February 27.
29. Колбин А.С., Курылев А.А., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600. *Фармакоэкономика теория и практика*. 2015; 3: 4: 15—27.
30. Куликов А.Ю., Почуприна А.А. / Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата дабрафениб у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой кожи с мутацией гена BRAF V600. *Фармакоэкономика теория и практика*. 2016; 4: 1: 102—108.
31. Алиев М.Д., Боян Б.Ю., Демидов Л.В., Иванов С.М., Самойленко И.В., Трофимова О.П., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. Ассоциация онкологов России. Электронный ресурс. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/21vz-rek.pdf>
32. ESMO 2016 Press Release: Thousands of Melanoma Patients in Europe Have no Access to New Life Saving Drugs. Электронный ресурс. URL:<http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Thousands-of-Melanoma-Patients-in-Europe-Have-no-Access-to-New-Life-Saving-Drugs>
33. По внутренним данным ЗАО «Рош-Москва»

Пострегистрационные клинические исследования

Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В статье описываются пострегистрационные клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, проводимые фармацевтическими производителями после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о безопасности и эффективности, расширения показаний к применению, а также выявления нежелательных реакций.

Ключевые слова: пострегистрационные клинические исследования, постмаркетинговые исследования, пострегистрационные исследования безопасности, интервенционные исследования, рандомизированное клиническое исследование, надлежащая клиническая практика

Post-authorization clinical trials

Belousov D.U.

LLC «Center of pharmacoeconomics research», Russian Federation, Moscow

Abstract. The article describes post-authorization clinical trials of medicinal products for medical use conducted by pharmaceutical manufacturers after state registration, in order to collect additional data on safety and efficacy, expand indications for use, and identify adverse reactions.

Keywords: post-authorization clinical trial, post-marketing study, post-authorization safety studies, interventional study, randomized clinical trial, good clinical practice

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; тел.: +7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Введение

Пострегистрационное клиническое (интервенционное) исследование (post-authorization clinical trial) — это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие. Так же их иногда называют IV фазой клинических исследований.

Целями пострегистрационных исследований являются оценка безопасности и действенности (*efficacy*) лекарственного препарата.

Различие между III и IV фазой клинических исследований не всегда очевидно. Многие исследователи, проводящие клинические исследования сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний или ВИЧ-инфекции, называют свои сравнительные исследования III фазой исследований, независимо

от наличия регистрации препарата. Тяжёлые больные (например, СПИДом или поздними стадиями злокачественных новообразований) иногда могут получить препарат ещё до его регистрации. Такие процедуры должны использоваться для проведения клинических исследований, решающих научные проблемы. Несмотря на то, что они проводятся до регистрации нового препарата, имеют много общего с клиническими исследованиями IV фазы. Новые препараты для лечения угрожающих жизни заболеваний также могут регистрироваться по ускоренной процедуре регистрации, в которой разрешение на применение выдаётся на основании ограниченного количества данных при условии получения в дальнейшем дополнительных данных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Эти последующие исследования, хотя и проводятся после регистрации нового препарата, имеют много общего с исследованиями в рамках III фазы испытаний. В действительности, этот процесс ускоренной регистрации по сути ближе к процедуре регистрации противоопухолевых препаратов, которая осуществляется на основании результатов II фазы исследований, а III фаза проводится для установления луч-

шей стандартной терапии после выхода препарата на фармацевтический рынок.

Пострегистрационные клинические исследования IV фазы подпадают под действие правил Надлежащей клинической практики (GCP).

Цели IV фазы клинических исследований

Клинические исследования IV фазы предназначены для расширения знаний о действенности лекарственного препарата и подтверждения его безопасности при применении после регистрации в более широкой популяции больных, получающих обычное медицинское лечение.

Изучение действенности. Хотя эффективность препарата устанавливается в I—III фазах испытаний с участием ограниченного количества больных, после поступления в продажу его действенность в более крупной популяции остаётся неизвестной. В табл. 1 кратко определяются понятия действия, активности, эффекта и эффективности препарата.

Таблица 1

Основные задачи разных типов исследований

Показатели	Задачи	Тип исследования
Действие	Биологическое влияние препарата на целевую систему	Доклинические и начальные клинические исследования (I—II фазы)
Активность	Клиническое действие препарата в строго определённой группе больных	Клинические исследования (II—III фазы)
Действенность	Общая эффективность препарата в большой популяции	Поздние клинические исследования (IV фаза)

В III фазе клинических исследований, проводимых с целью регистрации препарата, обычно участвует тщательно отобранная группа больных, и их результаты не переносятся автоматически на население в целом. И наоборот, клинические исследования IV фазы включают более широкую группу больных, лучше отражающую реальности клинической практики. Особый случай — это пожилые больные, которых обычно исключают из III фазы клинических исследований, но которые потребляют примерно 25% всех лекарств.

Другой целью IV фазы является изучение относительной значимости новых препаратов по сравнению с уже имеющимися. Как указано в табл. 1, роль I—III фаз испытаний заключается в подтверждении биологического действия и клинической активности препарата, поэтому его необходимо сравнивать с плацебо или с нелечеными больными. Наоборот, клинические исследования IV фазы предназначены

для подтверждения эффекта, поэтому его нужно сравнивать с альтернативными средствами лечения рассматриваемого заболевания.

Третьей целью IV фазы является проверка предположений и вопросов, которые не могут быть изучены до регистрации препарата из-за малого количества больных и ограниченного времени до подачи заявки на регистрацию. К таким вопросам относятся:

- долгосрочное благоприятное или неблагоприятное действие;
- влияние на дополнительные показатели;
- оптимизация способа применения;
- комбинация с другими препаратами;
- влияние сопутствующего лечения или поддерживающей терапии.

Некоторые считают, что самой важной целью IV фазы является внедрение нового препарата в повседневную клиническую практику. Часто в основе этого лежит чисто коммерческая задача. Действительно, некоторые лекарственные препараты могут недостаточно широко применяться, если врачи не убеждены в их преимуществах. Так, некоторые крупные исследования хорошо известных препаратов были проведены с единственной целью — убедить скептически настроенных врачей применять их. Ярким примером таких исследований является крупномасштабное исследование применения стрептокиназы и аспирина при остром инфаркте миокарда, которое было проведено после того, как данные о благоприятном эффекте стрептокиназы были получены в перекрёстном анализе нескольких ранее проведённых исследований. Несмотря на имеющиеся данные, стрептокиназа рутинно не применялась, и некоторые эксперты даже считали её опасной. Такая ситуация встречается нередко, так же как и противоположная ситуация, когда клинические эксперты продолжают рекомендовать неэффективный или потенциально опасный препарат.

Маркетинговая цель не должна использоваться при проведении пострегистрационных клинических исследований IV фазы

Изучение безопасности. I—III фазы клинических исследований дают скорее предварительные данные, чем подтверждение безопасности препарата. Частые или ожидаемые нежелательные реакции (НР) в них хорошо документируются, а редкие или непредвиденные нежелательные реакции (ННР) могут быть выявлены только при лечении большого количества больных.

Простое правило гласит, что если N больных получили лечение, и какой-либо НР не обнаружено, то частота этой НР меньше 3/N с вероятностью 95%.

Поэтому для исключения с разумной достоверностью того, что какая-то НР происходит с частотой 1/1 000, лечение должны получить 3 000 больных. К моменту регистрации нового препарата такого количества больных почти никогда не набирается.

Клинические исследования IV фазы предоставляют идеальные условия для изучения безопасности нового лекарственного препарата. Поскольку они имеют соответствующий контроль и тщательно мониторируются, то такие исследования дают более точные данные о безопасности, чем любой метод регистрации спонтанных сообщений о НР (сигналы, описания клинических случаев, скрининг литературы и т.д.). В частности, при расчёте истинной частоты той или иной НР лекарственного препарата числитель (количество больных, получивших лечение) бывает точно известен в проспективном исследовании, но неизвестен или приблизительно известен в других ситуациях (например, если аппроксимируется количество реализованных доз препарата).

Схема исследования

Рандомизация. Самым важным аспектом клинических исследований IV фазы является то, что они должны проводиться по строгим принципам статистического анализа. Это не означает автоматически, что они должны быть рандомизированными, но вопрос о рандомизации следует серьёзно рассмотреть во всех случаях, когда она этически оправдана. Правильно рандомизированные исследования достаточного масштаба редко оказываются неспособными дать надёжный и определённый ответ на поставленный вопрос, даже если они очень простые. Публикация их результатов может оказать существенное влияние на медицинскую практику. Наоборот, не рандомизированные исследования, например, с применением вопросников, редко дают надёжный ответ, даже если они очень сложные. Тем не менее, на практике проводится большое количество не рандомизированных клинических исследований IV фазы с единственной целью — дать возможность врачам получить опыт применения препарата. Хотя такая цель может быть желательной, она относится не к клиническим исследованиям, это маркетинговые исследования — *то есть направленные на получение информации о рынке, а также на изучение поведения и представлений потребителей и заинтересованных лиц на таком рынке.*

Необходимо чётко различать исследования, направленные в основном на оценку эффективности, и исследования по фармаконадзору, направленные исключительно на контроль безопасности. Рандомизация может проводиться при обоих типах исследований, но в последнем случае её роль меньше.

Большое количество субъектов. Одной из целей клинических исследований IV фазы является изу-

чение эффективности препарата, применяемого в реальной клинической практике. Это означает, что количество субъектов таких исследований должно быть достаточно большим, чтобы дать ответы на интересующие вопросы с разумной определённостью. В действительности, эффективность новых препаратов в клинических исследованиях IV фазы может быть ниже, чем в III фазе, из-за того, что в IV фазе могут участвовать больные, менее чувствительные к препарату, условия лечения больных могут контролироваться менее строго, могут участвовать менее опытные исследователи и т.д. Объём выборки в клинических исследованиях IV фазы должен учитывать все эти аспекты.

Зачастую необходимое количество больных для ответа на поставленный вопрос трудно найти в одной стране имеющимся количеством исследователей или с имеющимся бюджетом исследования. Такая ситуация может потребовать упрощения некоторых аспектов исследования, но она никогда не должна быть причиной выбора неоптимальной схемы исследования.

Небольшое рандомизированное исследование лучше, чем не рандомизированное или отсутствие исследования вообще

Для объединения результатов нескольких исследований, каждое из которых по отдельности слишком мало для получения ответа на интересующий вопрос, может проводиться *перекрёстный анализ*. Иногда крупномасштабное исследование трудно провести по практическим (а не по научным) соображениям; в этом случае лучше всего будет провести несколько мелких исследований того же вопроса, и запланировать *проспективный перекрёстный анализ* получаемых результатов.

Широкие критерии включения. Одной из основных целей клинических исследований IV фазы является изучение эффективности препарата в широкой популяции больных. Это означает, что критерии включения больных в такие исследования более свободные, чем в III фазе. Как правило, строгие критерии пригодны для клинических исследований III фазы, а широкие критерии — для IV фазы. Из клинических исследований IV фазы не следует исключать никаких больных, за исключением случаев появления проблем с безопасностью препарата или при наличии надёжных оснований для отбора определённой субпопуляции больных. Решение о включении больного в клиническое исследование IV фазы лучше всего оставить на усмотрение лечащего врача, а не определять длинным списком критериев включения и исключения. В конечном итоге, единственным необходимым критерием «пригодности» является

то, что врач должен быть *не уверен* в благоприятном эффекте любого из изучаемых препаратов.

Активный контроль и исследования эквивалентности. Для получения разрешения на применение многие новые препараты необходимо сравнивать с плацебо, даже если для данного заболевания уже существуют другие средства лечения. Однако задача заключается не в том, чтобы показать, что препарат оказывает такое же действие, как плацебо, а в том, чтобы доказать превосходство препарата перед имеющимися средствами лечения. Поэтому важное значение имеют клинические исследования IV фазы с «активным контролем», которые не требуются для регистрации препарата, но важны для медицинской практики.

Когда в исследованиях используется активный контроль, часто бывает интересно доказать, что препарат обладает такой же (а не более высокой) эффективностью, чем контроль, и в этом случае исследования называются *исследованиями эквивалентности* (или эквивалентности с активным контролем). Такие исследования необходимы в тех случаях, когда новый препарат вряд ли будет более эффективен, чем стандартная терапия, но может иметь лучшие показатели безопасности или более практичен в применении или более дешёв, и поэтому может заменить стандартные препараты в повседневной клинической практике. Исследования эквивалентности таких новых препаратов в рамках IV фазы тоже имеют большое значение.

Литература

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств».
2. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
3. Приказ Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
4. Решение №79 Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016.
5. Решение №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03 ноября 2016 г.
6. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (E6R2). November 2016.
7. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

Неинтервенционные клинические исследования

Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В данной статье описываются неинтервенционные клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

Ключевые слова: пострегистрационные исследования, неинтервенционные исследования, неинвазивные исследования, наблюдательные исследования, постмаркетинговые наблюдательные исследования, пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования случай—контроль, регистры пациентов, исследование до—после, маркетинговые исследования, надлежащая практика фармаконадзора, уполномоченное лицо по фармаконадзору, нежелательные лекарственные реакции, нежелательные лекарственные явления, надлежащая практика эпидемиологических исследований

Non-interventional studies

Belousov D.U.

LLC «Center for pharmacoconomics research», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article describes non-interventional clinical studies in which the researcher collects data by simply observing events in their natural course without actively interfering with them.

Keywords: post-marketing studies, non-interventional studies, observational studies, post-marketing surveillance studies, post-authorization safety studies, cohort study, case control study, patients register, before—after study, marketing studies, good pharmacovigilance practice, qualified person responsible for pharmacovigilance, adverse drugs reactions, adverse drugs events, good epidemiological practice

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; тел.: +7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Введение

Неинтервенционные исследования (Non-Interventional Studies / NIS / НИИ) или «исследования без вмешательства» — это клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путём простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

Тогда как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективность изучаемого препарата исследуется в популяции пациентов, которая была выбрана согласно строгим критериям включения/исключения, в НИИ пациенты лечатся в реальных условиях для исследования эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Главное преимущество НИИ — это относительная простота проведения. Основной недостаток обусловлен тем, что в исследуемых группах, помимо различий в самом лечении, могут существовать и другие систематические различия, которые приводят к ошибочным выводам.

Виды неинтервенционных исследований

Большинство видов НИИ, проводимых фармацевтическими фирмами, относятся к наблюдательным исследованиям и пострегистрационным исследованиям безопасности лекарственных препаратов. Другие НИИ, такие как когортные исследования, исследования «случай—контроль», исследования до—после, изучение регистров, проводятся фармацевтическими компаниями значительно реже.

Объектами НИИ могут быть не только лекарственные препараты, но и заболевания как таковые, также этот вид исследований может основываться на изучении субъектов — групп населения, пациентов.

Пострегистрационные наблюдательные исследования, также называемые постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями (**Post-Marketing Surveillance Studies / PMS / ПНИ**) — это когда пациенту назначается лекарственный препарат, имеющий Регистрационное удостоверение (РУ), по разрешённым показаниям к применению, в рамках существующей лечебной практики, а не в рамках Про-

токола клинического исследования. Такое назначение не связано с решением включить пациента в исследование. Применяются рутинные диагностические или мониторинговые процедуры в рамках выбранной терапевтической стратегии.

Так же ПНИ называются **обсервационными исследованиями** (*observational studies*) безопасности лечения, где в качестве изучаемого прогностического фактора выступает терапевтическое вмешательство (лекарственный препарат).

В ПНИ собираются реальные данные популяции, часто исключённые из РКИ. Эти исследования подходят для получения дальнейшей информации о прогнозе, ожидаемой продолжительности жизни, пользе и нежелательных явлениях (НЯ) в реальных клинических условиях.

При проведении ПНИ выполняется:

- 1) сбор информации о:
 - a. безопасности;
 - b. эффективности лекарственного препарата;
- 2) изучение:
 - a. лекарственного взаимодействия с другими препаратами;
 - b. влияния препарата на лабораторные показатели;
 - c. применения препарата в:
 - i. разных возрастных группах;
 - ii. группах с разными сопутствующими заболеваниями.

Пострегистрационные исследования безопасности (*Post-Authorization Safety Studies / PASS / ПРИБ*) — это подгруппа фармаконадзорных исследований, изучающих частоту уже известных НЯ и так называемых «невьявленных» редких НЯ после получения РУ.

В ПРИБ также анализируются возможные риски особых, специфичных популяций пациентов.

ПРИБ, как правило, иницируются уполномоченным органом здравоохранения и могут иметь дизайн как неинтервенционного, так и клинического исследования IV фазы.

Когортное исследование (cohort study) — исследование, в котором определённая когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени.

Когортные исследования называют также **продольными**, или **лонгитудинальными** (*longitudinal study*) — подчёркивается, что пациенты прослеживаются во времени, **проспективными** (*prospective study*) — имеется в виду, что группа сформирована в настоящее время и прослежена в будущем.

При проведении когортного исследования формируется группа (когорты), в которую включаются лица, у которых отсутствует изучаемое заболевание, но у которых оно может появиться в дальнейшем. Лица, включённые в когорту, классифицируются по

характеристикам (потенциальным факторам риска), которые могут влиять на исход. Затем эту когорту наблюдают в течение определённого периода, чтобы установить, у кого из её участников возникнет изучаемый исход. При этом есть возможность выявить, какие из изучаемых факторов риска связаны с последующими исходами.

Когортные исследования также могут называться **исследованиями заболеваемости** (*incidence*) — *регистрация новых случаев заболевания в течение определённого времени*.

Существует два вида когортных исследований:

- 1) **проспективное когортное исследование** (*concurrent cohort study*) — это когда когорта сформирована в настоящее время и прослежена в будущем;
- 2) **ретроспективное когортное исследование** (*historical cohort study*) — это когда когорта выделена по архивным документам (по историям болезни) и прослежена до настоящего времени.

Исследование «случай—контроль» (case control study) — ретроспективное исследование, в котором по архивным данным, воспоминаниям или суждениям пациентов производится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определённой патологией, а в другую — лица без неё.

В исследованиях «случай—контроль» сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания; затем исследователи ретроспективно определяют частоту воздействия изучаемого фактора в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания в связи с изучаемым фактором.

После того, как основная и контрольная группы были отобраны, приступают к следующему этапу, который состоит в оценке воздействия изучаемого фактора. Необходимо собрать данные о каждом участнике основной и контрольной групп в отношении применявшихся лекарственных средств. В отличие от когортных исследований, где использование препаратов можно проследить во времени, факт приёма препаратов в исследовании «случай—контроль» восстанавливается из прошлого.

Преимущества исследования «случай—контроль» заключаются в том, что можно выявлять случаи и делать сравнения независимо от распространённости заболевания. Реальное преимущество исследований «случай—контроль» при установлении роли причинных или прогностических факторов состоит в отсутствии необходимости ожидать ответа длительное время. Многие заболевания имеют продолжительный **латентный период** — *промежуток времени от воздействия фактора риска до проявления патологического эффекта*.

В исследованиях «случай—контроль» используется информация о событиях, имевших место в прошлом, и здесь заложена возможность систематической ошибки. Всегда существует тенденция толковать прошлое в свете изучаемого события, особенно когда в настоящем имеется серьёзная патология. Для того чтобы избежать систематической ошибки, необходимо использовать объективные методы: слепой метод отбора пациентов, слепой метод анализа случаев, определение критериев достоверности факта приёма лекарственных средств в прошлом.

Исследование до—после (before—after study) — это неконтролируемое клиническое исследование, описывает течение заболевания в одной группе пациентов, подвергающейся изучаемому вмешательству.

Подход основан на предположении, что любое улучшение, наблюдаемое после лечения, обусловлено именно лечением. Это предположение может оказаться ложным, что делает указанный метод весьма уязвимым, поэтому данный вид исследования используется крайне редко.

Регистр (register) — это совокупность данных по пациентам, характеризующихся каким-либо одиноким признаком(-ами). Данный признак может представлять собой заболевание (регистр по заболеванию) или специфическое воздействие (лекарственный регистр).

Лекарственные регистры направлены на сбор данных на протяжении определённого времени по популяции, подвергающейся воздействию изучаемого лекарственного средства и/или по определённой популяции. Пациенты могут быть включены в когортное исследование для сбора данных о нежелательных реакциях (НР) с применением стандартизированных опросников. Регистры могут быть полезными для усиления сигнала о НР, особенно для редких НР.

Целью лекарственных регистров обычно является изучение эффективности и безопасности применения препарата в реальной клинической практике.

Определение клинической эффективности. Имеются большие различия между действенностью в клинических исследованиях и эффективностью терапии в реальной клинической практике. Регистры могут служить таким источником данных по клинической эффективности лекарственного препарата.

Пострегистрационная оценка безопасности. Лекарственные регистры представляют собой активную систему наблюдения за частотой развития НР у большой популяции больных. Оценка безопасности терапии в ходе продолжительных обсервационных исследований, фиксирующихся в регистре пациентов, является более показательной, чем оценка в ходе РКИ.

Рекомендуется предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с этим **регистр заболеваний** будет являться, как правило, более предпочтительным, чем регистр, ограниченный

определённым лекарственным препаратом. Протокол регистра должен предусматривать внесение в регистр данных по пациентам, которым выписаны соответствующие лекарственные препараты или которые имеют одно и то же заболевание.

Полученные в ходе анализа данные регистров могут значительно расширить сведения о частоте НР, эффективности доз и показаниях к применению, позволяют усилить контроль над безопасностью терапии.

Регулирование неинтервенционных исследований

Рост количества НИИ с вовлечением большого количества пациентов и числа врачей-наблюдателей стимулировали разработку регулирующих норм, в том числе, этических принципов организации и проведения НИИ. Также привлечению внимания к регулированию НИИ способствует их кажущееся сходство с маркетинговыми исследованиями, так как их проведение способствует известности препарата у врачей, накоплению ими опыта применения, лояльности врачей к компании-спонсору исследования за счёт партнёрских, договорных отношений, использование положительных результатов таких исследований в публикациях для дальнейшего продвижения препарата. Именно поэтому некоторые специалисты высказывают сомнения в их добросовестности. Для разграничения научных неинтервенционных и маркетинговых исследований, нацеленных на стимулирование продаж лекарственных препаратов, предусмотрена регламентация НИИ по чётким критериям качества и этичности.

Специальные нормы по организации и проведению НИИ лекарственных препаратов сформулированы в ряде законов, стандартах, правил и кодексов.

Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», вступивший в силу 01.09.2010 г. (с редакцией, действующей с 1 января 2017 г.) даёт определение **пострегистрационного клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения** — это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие.

Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) не содержит специальных требований к НИИ лекарственных препаратов.

Правила Надлежащей клинической практики государств-членов ЕАЭС (Good Clinical Practice / GCP) содержат определение **неинтервенционного**

исследования — исследование/испытание, которое соответствует следующим требованиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы.

Правила Надлежащей практики фармаконадзора государств-членов ЕАЭС (Good Pharmacovigilance Practice / GVP) также содержат определение **неинтервенционного исследования** — исследование, которое соответствует следующим условиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;
- решение о назначении пациенту определённого лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует рутинной клинической практике, и назначение лекарственного препарата чётко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

В правилах GVP ЕАЭС также дано понятие **пострегистрационного исследования безопасности** (ПРИБ) — это исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведённое с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками.

ПРИБ не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке

Также в правилах GVP ЕАЭС целый раздел 10 посвящён ПРИБ.

Инициация ПРИБ. В частности, ПРИБ лекарственного препарата может иницироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения (РУ) **добровольно** или **по требованию уполномоченного органа** как

условие выдачи РУ или после выдачи РУ, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путём проведения исследования.

Виды ПРИБ. ПРИБ может представлять собой **клиническое исследование** (тогда при его проведении должны выполняться требования, предусмотренные правилами Надлежащей клинической практики (GCP)) или **неинтервенционное исследование**.

Главной целью неинтервенционного ПРИБ должно быть *получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения.*

Задачи ПРИБ описаны в табл. 1.

Таблица 1

Задачи ПРИБ могут включать в себя оценку:
• потенциальных или идентифицированных рисков
• рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дозарегистрационном этапе
• риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата
• подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов
• стандартной клинической практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений по безопасности медицинской продукции
• эффективности мер по минимизации риска

Компетенция исследователей. Для проведения ПРИБ держатель РУ должен гарантировать, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

Протокол исследования. Все ПРИБ должны выполняться согласно научно обоснованному **Протоколу**, который **необходимо передать в уполномоченный орган** государства-члена, на территории которого планируется проведение ПРИБ. В случае проведения ПРИБ на территории других государств-членов необходимо представить уполномоченным органам этих государств краткое описание Протокола.

В целях выполнения держателем РУ своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору **уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ) должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении Протоколов исследований.**

Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном уровне должно быть проинформировано о любом ПРИБ, проводимом на территории соответствующего государства-члена, а также должно получать копию Протокола исследования.

Содержательные элементы Протокола описаны в табл. 2.

Разделы и содержание Протокола пострегистрационного исследования безопасности

Раздел	Содержание
Наименование исследования	Информативное наименование, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции.
Держатель РУ	Наименование и адрес держателя РУ.
Ответственные стороны	Имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая первого автора Протокола, главных исследователей, исследователей — координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование.
Перечень учреждений	Перечень всех вовлечённых в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов.
Краткое описание	Отдельное резюме Протокола исследования, включающее следующие подразделы: <ul style="list-style-type: none"> • наименование исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату Протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора Протокола; • обоснование и предпосылки проведения; • цель и задачи исследования; • дизайн исследования; • исследуемая популяция; • мониторируемые показатели; • источники данных; • размер исследования (объём выборки); • анализ данных; • основные этапы.
Изменения и обновления	Внесение любого существенного изменения и обновления в Протокол после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел Протокола, в который внесено изменение.
Основные этапы	Данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования: <ul style="list-style-type: none"> • начало сбора данных; • окончание сбора данных; • отчёты о ходе выполнения исследования; • промежуточные отчёты о результатах исследования, если это применимо; • итоговый отчёт о результатах исследования; • любые другие важные данные по исследованию.
Обоснование и предпосылки проведения	Описание: <ul style="list-style-type: none"> • проблемы по безопасности, • профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, • критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование.
Цели исследования	Любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.
Задача исследования	Каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привёл к его инициации.
Методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Дизайн исследования • Условия • Переменные • Источники данных • Объём выборки • Управление данными • Анализ данных • Контроль качества • Ограничения методов исследования • Защита субъектов исследования • Управление данными и представление информации о НЯ и НР • Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчётов, итоговых отчётов и публикаций • Ссылки

Контроль исследования. Внесение изменений и обновлений в Протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в Протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в Протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений.

Если внесение изменений в Протокол привело к тому, что ПРИБ было признано интервенционным клиническим исследованием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с правилами GCP

Для добровольно инициированных ПРИБ держателю РУ *рекомендуется* передать Протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится ПРИБ.

Для ПРИБ, инициированных держателем РУ в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель РУ должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменений в Протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до момента их введения.

Данные, значимые для оценки соотношения «польза—риск» лекарственного препарата. Держатель РУ выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение «польза—риск» соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения «польза—риск» лекарственного препарата, незамедлительно сообщается уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводится ПРИБ и зарегистрирован исследуемый лекарственный препарат. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения «польза—риск» лекарственного препарата, могут включать в себя данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях, или результаты промежуточного анализа обобщённых данных по безопасности. Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках **Периодического обновляемого отчёта по безопасности (ПООБ)** и в обновлениях **Плана управления рисками (ПУР)** (если применимо).

Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению. Информация по **серьёзным не-**

предвиденным нежелательным реакциям (СННР) и иная информация по безопасности должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы в соответствии с требованиями правил GCP ЕАЭС. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям (НР), управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем РУ, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых НР должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в Протоколе исследования.

Промежуточная отчётность. Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление Промежуточного отчёта по выполняемому ПРИБ на лекарственные препараты, зарегистрированные на территориях государств-членов. Запросы на представление Промежуточных отчётов могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата. Время представления Промежуточных отчётов должно быть согласовано с уполномоченными органами государств-членов и указано в Протоколе исследований. Ход выполнения ПРИБ должен соответствующим образом отражаться в ПООБ и в обновлениях ПУР (если применимо).

Содержание Промежуточного отчёта должно следовать логической последовательности и должно включать в себя все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования. После рассмотрения отчёта уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

Итоговый отчёт исследования должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов **как можно скорее после его завершения и в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных.** Держатель РУ подаёт Итоговый отчёт о ПРИБ в уполномоченные органы государств-членов, в которых проводится исследование.

Для ПРИБ, *добровольно инициированных* держателем РУ, также *рекомендуется передать* Итоговый отчёт об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат.

Для ПРИБ, *инициированных* держателем РУ, в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель РУ **должен в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных**

представить Итоговый отчёт об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подаётся Итоговый отчёт с объяснением причины остановки исследования.

Итоговый отчёт ПРИБ должен включать в себя следующие разделы и информацию, перечисленную в табл. 3.

Таблица 3

Разделы	Содержание Итогового отчёта ПРИБ
Наименование	Наименование, включающее в себя общепотребительную терминологию и указывающее дизайн исследования, подзаголовки с датой итогового отчёта, именем и сведениями об основном авторе отчёта
Краткое содержание	<ul style="list-style-type: none"> • Держатель РУ • Исследователи • Контрольные точки • Обоснование и предпосылки проведения исследования • Цель и задачи исследования • Изменения и обновления • Методы исследования • Результаты • Ссылки • Другая информация
Резюме	Обобщённая информация о методах и результатах исследования

Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы. Держателю РУ *рекомендуется передать итоговую рукопись статьи* в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, **в течение 2 недель с даты приёма публикации в издательстве.**

Защита данных. Держатели РУ и исследователи должны соблюдать законодательство государств-членов, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель РУ должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы её можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать. В то же время конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

Системы качества, аудиты и проверки. Держатель РУ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель РУ должен обеспечить поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включённых в Итоговый от-

чёт по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

Влияние на систему управления рисками. Неинтервенционные ПРИБ (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное ПРИБ), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в ПУР, должны включаться в ПУР. Протокол исследования должен прилагаться к ПУР. В случае если ПУР отсутствует, должен быть разработан новый ПУР, включающий в себя данные ПРИБ. Во все соответствующие разделы и модули ПУР вносятся соответствующие изменения с учётом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, План фармаконадзора и План минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности. Проведение ПРИБ может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность (обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности лекарственного препарата, получение которых требует выполнения активных методов изучения безопасности по причине невозможности надлежащего изучения или оценки риска (рисков) при помощи рутинных методов фармаконадзора) в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата.

Данное требование уполномоченного органа должно быть:

- надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности;
- зафиксировано в письменном виде;
- включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования.

Требование может также включать в себя рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исход, целевая популяция).

В число рекомендуемых методов могут входить:

- методы активного мониторинга (например, мониторинг на определённых клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры);
- сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование «случай—контроль», исследование серии случаев и иные);
- рандомизированные клинические исследования;
- фармакоэпидемиологические исследования;
- исследования потребления лекарственных средств.

В течение 30 календарных дней после получения письменного уведомления от уполномоченных органов о назначении проведения ПРИБ на пострегистрационном этапе держатель РУ вправе запросить возможность представления в качестве ПРИБ письменных наблюдений относительно безопасности лекарственного средства.

Уполномоченные органы определяют временные рамки периода, за который представляются такие наблюдения.

На основании анализа данных письменных наблюдений, представленных держателем РУ, уполномоченный орган должен отозвать или подтвердить обязательство.

Контроль за неинтервенционными пострегистрационными исследованиями безопасности. Держатель РУ несёт ответственность за обеспечение соответствия критериям НИИ. Держатель РУ в отношении ПРИБ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность проведения его аудита, проверки и верификации.

После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения неинтервенционного ПРИБ держатель РУ разрабатывает Протокол исследования и представляет его в уполномоченный орган на рассмотрение. В течение **60 календарных дней от даты представления проекта Протокола** уполномоченный орган составляет ответ в виде:

- рекомендации по внесению изменений в Протокол исследования;
- отказа в согласовании Протокола исследования;
- уведомления держателя РУ, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под требования GCP.

Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев, если:

- есть основания полагать, что проведение исследования способствует маркетинговому продвижению лекарственного препарата;
- план исследования не позволяет выполнить задачи исследования.

Исследование может быть начато только после письменного утверждения Протокола уполномоченным органом

После начала исследования любые существенные изменения в Протокол подаются в уполномоченный орган до их введения. Уполномоченный орган **в течение 30 календарных дней** после подачи изменений к Протоколу исследования должен выполнить оценку этих изменений и сообщить держателю РУ об их утверждении или отклонении.

По завершении исследования держатель РУ представляет Итоговый отчёт об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган как можно скорее, но **не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) после окончания сбора данных**, если уполномоченным органом не было предоставлено *письменное разрешение на увеличение периода времени* для представления отчёта. Уполномоченным органом выполняется рассмотрение Итогового отчёта с последующим представлением держателю РУ результатов оценки отчёта, которые могут включать в том числе дополнительные вопросы к держателю РУ. По результату рассмотрения отчёта и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение «польза—риск» лекарственного препарата уполномоченный орган должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в статус регистрации лекарственного препарата, его применение либо определить необходимость применения иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском.

Правила Надлежащей практики эпидемиологических исследований. Международным стандартом по Надлежащей практике эпидемиологических исследований (Good Epidemiological Practice / GEP) является руководство Международной эпидемиологической ассоциации International Epidemiology Association (IEA) (актуальная версия от 24 апреля 2010 г.; <http://ieaweb.org/good-epidemiological-practice-gep/>).

В документе излагаются основные этические принципы исследований с участием людей в качестве субъектов, особое внимание уделяется добровольному Информированному согласию, роли Этических комитетов, процедурам включения в него субъектов исследования. Следует отметить, что первым этическим принципом, в отличие от действующих в области клинических исследований, является **принцип анонимности персональных медицинских данных субъектов исследования**.

Вторая часть документа формулирует нормы добросовестного исследования, требования к Протоколу, который должен отражать все детали эпидемиологического научного исследования, к документированию данных, статистической обработке данных, способам защиты информации, публикации полученных результатов.

Правила GEP IEA относятся к любым эпидемиологическим исследованиям, в том числе и к неинтервенционным, в которых по определению для анализа данных используются эпидемиологические методы.

Правила GEP IEA призваны обеспечить научную состоятельность результатов исследований и их этичность.

Кодекс маркетинговой практики. В 2000 годах ряд ассоциаций фарминдустрии ввели в свои этические Кодексы маркетинговой практики дополнения по неинтервенционным исследованиям.

Так, Кодекс продвижения лекарственных препаратов рецептурного отпуска и взаимодействия со специалистами здравоохранения (последняя версия от 6 июня 2014 года) Европейской федерации фармацевтических производителей и их ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations / EFPIA) содержит статью 15, специально посвящённую требованиям к организации и проведению неинтервенционных исследований (<http://transparency.efpia.eu/documents/9/20/EFPIA-HCP-Code-2014>), который гласит:

- a) исследование проводится с научной целью;
- b) оно должно иметь программу (Протокол, план) исследования, в котором, в частности, должны быть прописаны взаимодействие со специалистами здравоохранения и/или организациями, в которых проводится исследование и спонсором, и вид работ, являющихся основанием для оплаты;
- c) вознаграждение за работы должно быть разумным и соответствовать рыночной конъюнктуре;
- d) в странах, где Этические Комитеты подготовлены для рассмотрения таких исследований, Протокол исследования должен быть представлен в Этический Комитет на экспертизу;
- e) следует уважать национальные законы, нормативные акты и правила обращения с персональными данными, включая их сбор и обработку;
- f) исследование не должно стимулировать рекомендации, назначение, продажу лекарственного продукта;
- g) Протокол исследования должен быть одобрен научным отделом компании, который должен контролировать проведение исследования;
- h) результаты исследования должны быть проанализированы, резюме должно быть опубликовано в пределах разумного промежутка времени, Итоговый отчёт должны получить все врачи-наблюдатели, участвовавшие в программе. Если результаты исследования важны для оценки показателей «польза—риск», то Итоговый отчёт должен быть немедленно направлен в соответствующий уполномоченный орган;
- i) медицинские представители могут быть вовлечены в процесс проведения неинтервенционного исследования только при условии наблюдения со стороны научного медицинского отдела. Их участие не должно быть связано с продвижением лекарственного продукта.

Данные критерии должны применяться ко всем НИИ, включая эпидемиологические, составление регистров, ретроспективные исследования.

Следует отметить, что в статье 15 Кодекса EFPIA сформулированы все основные положения, которыми фарминдустрия регламентирует проведение НИИ. В целом нормы Кодекса направлены на:

- соблюдение основных этических принципов;
- идентификацию неинтервенционных исследований в качестве научных проектов;
- чёткую дифференциацию с маркетинговыми программами;
- недопущение конфликта интересов у врачей-наблюдателей.

Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (Association of International Pharmaceutical Manufacturers / AIPM) (<http://www.aipm.org>) в редакции от 30 ноября 2015 г. устанавливает минимальные требования, которым должны следовать 55 международных фармацевтических компаний — членов AIPM при осуществлении научно-исследовательской, образовательной, информационной, благотворительной и маркетинговой деятельности на территории РФ.

В Кодексе надлежащей практики AIPM даётся определение **пострегистрационного наблюдательного (неинтервенционного) исследования** — это *пострегистрационное исследование фармацевтического продукта, проводимое в Российской Федерации его разработчиком или производителем, в том числе с привлечением контрактной исследовательской организации, в котором фармацевтический продукт и/или специфическая терапия назначается пациенту в рамках обычной клинической практики в соответствии с условиями регистрации соответствующего фармацевтического продукта в стране, решение о назначении фармацевтического продукта отделено от решения о включении пациента в исследование, пациентам не должны проводиться дополнительные диагностические или мониторинговые процедуры, выходящие за пределы обычной клинической практики лечения соответствующего заболевания.*

Пострегистрационные исследования:

- должны иметь обоснование и **научную цель(-и)**, которые отражены в **Протоколе** исследования;
- организация и контроль их проведения осуществляется и находится в ответственности **Медицинского отдела** или соответствующего медицинского функционального подразделения/работников фармацевтической компании;
- **выбор исследователей** должен основываться исключительно на их профессиональной квалификации и клиническом опыте и не должен быть каким-либо образом связан с прошлыми, текущими или возможными будущими назначениями или рекомендациями фармацевтических продуктов компании;

- полученные данные должны быть **статистически обработаны** и проанализированы;
- при их проведении должны быть соблюдены законы, правила и требования в отношении **конфиденциальности персональных данных** (включая сбор и использование персональных данных);
- **Протокол исследования должен быть одобрен в Медицинском отделе** либо ответственными медицинскими функциональными подразделениями/работниками, и Медицинский отдел (соответствующие медицинские функциональные подразделения/работники) должен координировать и контролировать ход данных исследований;
- **документация** (Протокол исследования, Индивидуальная регистрационная карта, Информационный листок пациента и др.) **должна пройти обязательную этическую экспертизу**;
- в тех случаях, когда это допустимо, работники других отделов компании могут участвовать в решении только административных задач (в частности, в передаче документации от Медицинского отдела в исследовательский центр/исследователям и обратно). Это участие должно осуществляться под контролем Медицинского отдела, который должен обеспечить надлежащую подготовку сотрудников других отделов фармацевтической компании;
- **участие специалиста здравоохранения** в Пострегистрационном исследовании **не должно быть побуждающим фактором к рекомендации/назначению**, приобретению, продаже и использованию какого-либо конкретного фармацевтического продукта;
- предоставляемое **вознаграждение** за исследование медицинским организациям **должно быть разумным** и отражать справедливую рыночную стоимость выполненной работы;
- **запрещено проводить Пострегистрационные исследования под видом Маркетинговых исследований**. Если различия между Маркетинговыми исследованиями и Пострегистрационными исследованиями нечёткие, цели Маркетинговых исследований подлежат проверке медицинскими специалистами фармацевтической компании.

Литература

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств».
2. Национальный стандарт РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.
3. Федеральный закон от 27.07.2006 г. № 12-ФЗ «О персональных данных».
4. Приказ Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».
5. Решение №79 Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016.
6. Решение №87 Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза от 03 ноября 2016 г.
7. Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) от 30.11.2015 г. <http://www.aipm.org/etics/>.
8. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (E6R2). November 2016.
9. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
10. EFPIA Code on the Promotion of prescription-only Medicines to, and Interactions with healthcare Professionals. // <http://www.efpia.org/Content/Default.asp?PageID=366>.
11. Good epidemiological Practice: IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research. Nov. 2007. // <http://www.ieaweb.org/>.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998; 352.
13. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика, 2011; 1: 19—24. <http://m.clinvest.ru/articles/item/osnovy-nadlezhashej-praktiki-neintervencionnyh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov>.
14. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. 2011; 4: 3—7.
15. Основные понятия в оценке медицинских технологий. / Под общей ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013.

Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В данной статье даётся описание методологии фармакоэпидемиологических исследований, с помощью которых изучают эффективность и безопасность лекарственных средств в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп больных, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, фармакоэпидемиологические исследования, надлежащая практика фармакоэпидемиологических исследований, пострегистрационные исследования, неинтервенционные исследования, неинвазивные исследования, обсервационные исследования, постмаркетинговые наблюдательные исследования, пострегистрационные исследования безопасности, когортные исследования, исследования случай—контроль, нежелательные лекарственные реакции, нежелательные лекарственные явления

Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation

Belousov D.U., Cheberda A.E.

LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article describes the methodology of pharmacoepidemiological studies that help to research the efficacy and safety of drugs in real clinical practice at the level of a population or large groups of patients, promoting the rational and economically acceptable use of the most effective and safe drugs.

Keywords: pharmacoepidemiology, pharmacoepidemiology studies, good pharmacoepidemiology practice, post-marketing studies, non-interventional studies, non-invasive studies, observational studies, post-marketing surveillance studies, post-authorization safety studies, cohort study, adverse drugs reactions, adverse drugs events

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; тел.: + 7 (926) 568-17-35; e-mail: clinvest@mail.ru

Введение

Для ответов на вопросы: «Какова истинная эффективность лекарственных препаратов в большой популяции больных? Какова вероятность развития нежелательных реакций лекарственных препаратов в большой популяции больных?», а также для оценки ряда других параметров необходимо проводить так называемые фармакоэпидемиологические исследования.

Фармакоэпидемиологические исследования (pharmacoepidemiology studies) изучают с помощью эпидемиологических методов эффективность и безопасность лекарственных средств в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп больных, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Изначально фармакоэпидемиология была сосредоточена на изучении безопасности отдельных лекарственных препаратов (фармаконадзор), явля-

ясь основной наукой по оценке терапевтического риска и эффективности мер по их минимизации, а также **поддержания деятельности по управлению рисками**. Однако сегодня фармакоэпидемиология также является основной дисциплиной, которая изучает **сравнительную эффективность** (*comparative effectiveness research*) лекарственных средств, используя строгие методы для сравнения результатов двух или нескольких терапевтических альтернатив.

Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования позволяют определить затраченные финансовые средства на лечения заболевания, поэтому их результаты можно использовать для дальнейшего анализа в клинико-экономических (фармакоэкономических) исследованиях.

Фармакоэпидемиологические исследования могут относиться как к неинтервенционным («случай—контроль», когортные, «экологические»), соответственно к ним применяются аналогичные регулирующие требования, а также правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (GPP), так и

к интервенционным (рандомизированные клинические исследования), тогда к ним применяются требования Надлежащей клинической практики (GCP).

Цели фармакоэпидемиологических исследований

Основные цели фармакоэпидемиологических исследований это:

- оценка терапевтического риска и эффективности мер по минимизации риска, а также поддержание деятельности по управлению рисками;
- изучение сравнительной эффективности терапевтических альтернатив.

Методология фармакоэпидемиологических исследований

По источнику получаемой информации фармакоэпидемиологические исследования лекарственных средств можно разделить на две основные категории: описательные и аналитические (табл. 1).

Описательные (*descriptive studies*) — не используют контрольных групп и могут только генерировать гипотезы, но не проверять их. Применяются исследования «случай—контроль», описание серии случаев и «экологические». Описательные исследования необходимы для описания структуры потребления лекарственных средств и определения проблем, требующих более пристального изучения.

Описание случая (*case report*) представляет собой описание одного клинического случая, например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приёма лекарственных средств. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить наличие причинно-следственной связи между приёмом лекарственного средства и развившимся явлением в связи с невозможностью исключить влияние других факторов. Данный метод также не даёт возможности определить частоту встречаемости явления в популяции. В то же время описание случая нередко становится источником новой, ранее неизвестной информации о лекарственном средстве, что является основой для формирования научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований. Описание случая является *ретроспективным* и это ограничивает его ценность для анализа прогноза.

Исследование серии случаев (*case series*) представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определённое лекарственное средство. Подобные сообщения могут поступать из одного источника, либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приёмом лекарственного средства, однако отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой причинно-следственной связи. Исследования серий случаев являются *ретроспективными*, и это ограничивает их ценность для анализа прогноза.

«Экологические» исследования или изучение *долговременных тенденций* (*analyses of secular trends*) предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании лекарственных средств и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании лекарственных средств и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может прослеживаться с течением времени. Возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах. «Экологические» исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время они основаны на анализе статистических данных в определённой группе и не учитывают индивидуальные характеристики пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход.

Аналитические (*analytical studies*) — включают два типа исследований: неинтервенционные («случай—контроль», когортные) и интервенционные исследования (рандомизированные клинические исследования). Аналитические исследования сравнивают группу воздействия с контрольной и, как правило, планируются с целью проверки какой-либо гипотезы. Аналитические исследования ставят своей целью связать данные о потреблении лекарственных средств с социально-значимыми показателями, такими как заболеваемость, смертность, а также с безопасностью — развитие нежелательных реакций (определить соотношение польза—риск), результаты лечения и качество медицинской помощи с тем, чтобы определить, является ли лекарственная терапия рациональной.

Таблица 1

Фармакоэпидемиологические исследования					
Описательные			Аналитические		
Неинтервенционные			Неинтервенционные	Интервенционные	
Описание случая	Описание серии случаев	Экологические	Случай—контроль	Когортные	РКИ

Исследования «случай—контроль» (case control studies). Сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приёма лекарственного средства в каждой из групп. По дизайну исследования «случай—контроль» являются *ретроспективными*. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с пациентами основной группы по всем характеристикам за исключением частоты применения интересующего лекарственного средства. Исследование «случай—контроль» позволяет оценить относительный риск воздействия лекарственного средства путём определения отношения шансов (*odds ratio / OR*). В связи с тем, что данные о приёме лекарственного средства собираются ретроспективно путём анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема истинности информации о факте и деталях приёма лекарственных средств. Кроме того, серьёзной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, поскольку он может быть подвержен систематическим ошибкам. В то же время исследования «случай—контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления, они особенно удобны для изучения редко встречающихся заболеваний и исходов с длительным латентным периодом, являются относительно недорогими и требуют небольших временных затрат.

Когортные исследования (cohort studies). В когортном исследовании отбирается группа (когорта) пациентов, которые используют определённый вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода(ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода(ов) в группе, получавшей лечение, а также в контрольной группе без лечения, и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение. Когортные исследования могут быть *ретроспективными* и *проспективными*. Они являются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции.

Проспективные когортные исследования лишены присущих исследованиям «случай—контроль» недостатков, связанных с отбором пациентов для контрольной группы и установлением истинности факта приёма лекарственных средств. Кроме того, они позволяют исследовать сразу несколько исходов определённого терапевтического воздействия и определить сроки их развития.

В то же время когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные — длительного периода наблюдения. Они не подходят для изучения редких заболеваний. Кроме того, поскольку факт приёма лекарственного сред-

ства в когортных исследованиях не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) — особый тип когортных исследований. В этих исследованиях вмешательства распределяются случайным образом, поэтому они свободны от систематических ошибок. В фармакоэпидемиологических исследованиях по типу РКИ пациенты случайным образом распределяются на получающих некоторое сравнительное воздействие: обычное лечение или простое наблюдение. Сразу после рандомизации (перед вмешательством) сравниваемые группы имеют в среднем одинаковый прогноз, однако не обусловленные лечением различия между группами могут возникнуть позднее. Они связаны с отказом от назначенного лечения, выбыванием из исследования, приёмом препаратов, предназначенных для другой группы, различиями в тактике ведения больных и в сопутствующей терапии.

Надлежащая практика фармакоэпидемиологических исследований

В 1989 г. было основано Международное общество по фармакоэпидемиологии (International Society for Pharmacoepidemiology / ISPE) (<https://www.pharmacoepi.org>), которое выпускает правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (Guidelines for good pharmacoepidemiology practice / GPP) — современная версия 4 от 2016 года.

Правила GPP предназначены для оказания помощи исследователям в вопросах планирования, проведения и интерпретации фармакоэпидемиологических исследований, и преследуют следующие цели (табл. 2).

Таблица 2

Цели правил Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований:
• помощь исследователям в соблюдении надлежащих принципов фармакоэпидемиологических исследований, включая их использование в управлении рисками и исследованиям сравнительной эффективности;
• содействие проведению обоснованных фармакоэпидемиологических исследований путём тщательного сбора данных, их анализа и отчётности;
• обеспечение основы для проведения и оценки фармакоэпидемиологических исследований;
• содействие надлежащему использованию технических ресурсов путём тщательного планирования исследований;
• содействие прозрачности и этической целостности в проведении исследований.

Таблица 3

Правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований описывают:

- принципы разработки Протокола;
- ответственность, персонал, ресурсы и подрядчиков;
- проведение исследования;
- защиту субъектов исследования;
- сбор данных;
- анализ данных;
- отчёты об исследованиях;
- представление результатов;
- отчётность о нежелательных явлениях;
- архивирование.

Принципы разработка Протокола. Каждое фармакоэпидемиологическое исследование должно иметь письменный Протокол.

Некоторые организации, такие как Европейское медицинское агентство (EMA) и Европейская сеть центров по фармакоэпидемиологии и фармаконадзору (European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology / ENCePP [<http://www.encepp.eu>]), предоставляют руководство по содержанию и формату Протокола для исследований безопасности или эффективности. Для исследований, где такое руководство не применимо, Протокол должен включать содержательные элементы, представленные в табл. 3.

Ответственность, персонал, ресурсы и подрядчики

Ответственность. Организация(-ии) и лицо(-а), проводящие и финансирующие исследование, несут полную ответственность за исследование. Должны быть описаны взаимоотношения, роли и обязанности организаций и/или лиц, проводящих и спонсирующих исследование.

Следует чётко указать лиц, ответственных за фармакоэпидемиологические исследования, а также опыт и самостоятельность в проведении исследований. Для проектов, спонсируемых одной организацией (например, фармацевтической компанией или государственным агентством), но осуществляемой другой организацией (например, академической или контрактной исследовательской организацией [КИО]), ответственность за научную целостность разделяют сотрудничающие учреждения (например, Главный исследователь, проводящий исследование, и организация, в которой он работает; специалист по эпидемиологическим исследованиям в КИО). В таких ситуациях совместной ответственности договорные соглашения должны включать график завершения исследования и возможные действия, которые необходимо предпринять, если сроки не могут быть выполнены. В частности, в контракте должны быть определены роли и обязанности, которые должен взять на себя спонсор исследования и подрядчик(-и) в передаче различных аспектов исследова-

Содержательные элементы Протокола фармакоэпидемиологического исследования
• Описательное название исследования и номер версии
• Исследователи и исследовательские центры
• Спонсоры
• Резюме Протокола исследования
• Задачи исследования
• Контрольные точки
• Временные рамки
• Цели исследования и их обоснования
• Критический обзор литературы
• Методы исследования: <ul style="list-style-type: none"> ▪ дизайн исследования ▪ исследуемая популяция ▪ источники данных ▪ определения состояния болезни, воздействия, результатов в отношении здоровья и других измеренных факторов риска для результата ▪ прогнозируемый размер исследования (размер выборки, частоты выявления), статистическая погрешность ▪ методы сбора данных ▪ процедуры управления данными ▪ методы анализа данных ▪ описание процедур обеспечения качества и контроля качества на всех этапах исследования ▪ ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов
• Описание механизмов защиты субъектов исследования: <ul style="list-style-type: none"> ▪ конфиденциальности информации об исследуемых субъектах ▪ правила остановки исследования по этическим соображениям ▪ процедуры мониторинга результатов ▪ представление Протокола и других материалов исследования в Независимый Этический Комитет ▪ требование об Информированном согласии
• Описание планов распространения и передачи результатов исследования, включая наличие или отсутствие каких-либо ограничений в отношении объёма и сроков публикации
• Библиографические ссылки
• Внесённые Поправки в Протокол
• Архивирование или регистрация Протокола (например, реестр ENCePP или ClinicalTrials.gov).

ния, а также доступа к данным, владения данными и архивирования.

Персонал. Персонал, занимающийся эпидемиологическими исследованиями, должен иметь образование, подготовку или опыт, необходимые для компетентного проведения фармакоэпидемиологического исследования. Организация должна проводить обучение этого

персонала. Список лиц, занимающихся или контролирующих данную деятельность, должен периодически обновляться с указанием текущих должностей.

Ресурсы. Адекватные условия должны предоставляться всем тем, кто занимается эпидемиологическими исследованиями и связанной с ними деятельностью. Подходящие хранилища должны быть доступны для ведения технической документации в безопасной и конфиденциальной обстановке в соответствии с локальными правилами.

Подрядчики. В целях обеспечения и документирования соответствия подрядчика правилам GPP рекомендуется, чтобы спонсор исследования имел право в ходе исследования и в течение разумного периода времени после завершения исследования, осмотреть объекты подрядчика, включая оборудование, техническую документацию, программное обеспечение и записи, относящиеся к работе, выполняемой по контракту спонсора. Характер проверки, включая процедуры, обеспечивающие конфиденциальность пациента, должен быть описан в контракте.

Проведение исследования. Главный исследователь несёт ответственность за общее содержание исследовательского проекта, включая ежедневное проведение исследования, интерпретацию данных исследования, подготовку и публикацию сводного отчёта. Эти обязанности распространяются на все аспекты исследования, включая периодическую отчётность о прогрессе в исследовании, а также обеспечение качества. Решение о досрочном прекращении исследования должно приниматься с большой осторожностью и основываться на качественных научных данных и этических соображениях, быть задокументировано в письменной форме. Могут быть редкие случаи, когда административные причины требуют прекращения исследования. Исследователям и спонсорам следует заранее уточнить и согласовать обстоятельства, при которых исследование может быть прекращено досрочно.

Защита субъектов исследования. Для всех исследований с участием людей в качестве субъектов исследования должно быть получено одобрение Независимого этического комитета (НЭК).

В некоторых странах исследования, в которых используются коммерческие или публично доступные неидентифицированные вторичные источники данных, не считаются исследованиями с участием людей и могут быть исключены из рассмотрения НЭК.

Исследователю может потребоваться ещё одно Информированное согласие сверх того, что уже получено, если он предполагает развитие риска у пациентов, или данные содержат идентифицирующие признаки (например, медицинская карта).

Юридическое определение идентифицирующих признаков зависит от страны, поэтому при составлении предложений о получении данных такого типа следует ознакомиться с национальным и локальным законодательством.

В некоторых случаях и в некоторых странах раскрытие соответствующей личной медицинской информации (например, медицинской карты) допустимо без получения Информированного согласия в соответствии с законами о здравоохранении, например, когда государственные организации осуществляют фармаконадзор или наблюдение за инфекционными заболеваниями и сообщают о нежелательных лекарственных реакциях, полученных из вторичных источников данных.

Исследователи должны обеспечить, чтобы идентифицирующие личность данные были удалены из любых исследовательских файлов, которые доступны для персонала в соответствии с применимыми законами и правилами. Когда это возможно, исследовательские файлы должны быть закодированы и лишены идентифицирующих признаков, а кодовые ключи должны храниться отдельно от исследовательских файлов.

Весь персонал, имеющий доступ к персональным данным должен подписать соглашение о конфиденциальности.

Дополнительную информацию по конфиденциальности данных и медицинских записей можно найти в руководствах ISPE (<http://www.pharmacoepi.org/resources/privacy.cfm>).

Образцы крови и сыворотки крови, хранящиеся после завершения исследований, являются ценным ресурсом, поэтому защита конфиденциальности таких данных требует особого рассмотрения, и исследователям рекомендуется ознакомиться с действующим законодательством.

Сбор данных. Все собранные данные должны быть точно и разборчиво записаны.

Лицо(-а), ответственное за целостность данных, компьютеризированное или печатное издание, должно быть идентифицировано и иметь образование, подготовку и опыт, необходимые для выполнения поставленных задач.

Все процедуры, используемые для получения, проверки, повышения качества и целостности данных, должны быть подробно описаны, для того чтобы другие могли их повторить. История этих процедур должна быть сохранена, включая все изменения и даты. Любые изменения в записях данных должны быть документированы.

Безопасность данных должна поддерживаться в любое время. Доступ должен быть ограничен уполномоченными лицами. Системы контроля, например, шифрование документов должны использоваться для обеспечения подлинности, целостности и конфиденциальности электронных записей при передаче по открытым сетям (например, в сети Интернете).

Надлежащая резервная копия данных должна поддерживаться на протяжении всего исследования.

Анализ данных. План статистического анализа должен быть чётко задокументирован, включая

Таблица 4

статистические процедуры и таблицы данных. План статистического анализа должен быть завершён до окончания сбора данных.

Всё программное обеспечение для управления данными и статистического анализа, применяемые при анализе результатов фармакоэпидемиологического исследования, должны быть задокументированы и заархивированы. Должны быть предприняты разумные усилия для документирования и проверки промежуточных этапов анализа.

Анализ должен быть направлен на непредвзятую оценку интересующих эпидемиологических параметров (например, разницы в риске, а также соотношении риск—польза). Точность оценки воздействия должна определяться с помощью доверительных интервалов. Следует обеспечить сопоставимость популяций для объединённых оценок, а также необходимо учесть отсутствие важных переменных.

Интерпретация статистических показателей, включая доверительные интервалы, должна быть смягчена соответствующим суждением и признаниями потенциальных источников ошибок и ограничений анализа, и никогда не должна рассматриваться как единственная или жёсткая основа для заключения о наличии или отсутствии связи между воздействием и результатом.

Анализ чувствительности полученных результатов должен проводиться с целью изучения влияния различных потенциально критических допущений анализа.

Отчёты об исследованиях. Опишите необходимость и цель промежуточного анализа или отчёта, когда это применимо. Если есть необходимость в таких отчётах, то это должно быть предварительно указано в Протоколе исследования.

Завершённые исследования должны быть сведены в Окончательный отчёт, в котором точно представлены цели исследования, методы, результаты, сильные и слабые стороны исследования, интерпретация результатов. Окончательный отчёт должен включать, как минимум, следующее (табл. 4).

Представление результатов. Каждая организация и её консультативный совет, если таковой существует, определяют процедуры, при которых будут происходить сообщения о намерении, проведении, результатах и интерпретации фармакоэпидемиологического исследования, включая функции, которые должны выполнять лица, связанные с исследованием. Эти лица должны включать Главного исследователя, проектного менеджера исследования и/или спонсора. Эта процедура может быть задокументирована в форме Стандартной операционной процедуры (СОП) компании, в Протоколе исследования или в Договоре (Контракте).

ISPE рекомендует сообщать количественные оценки фармакоэпидемиологических показателей, как правило, с использованием точечных оценок и

Содержание Окончательного отчёта
1. Описательное название
2. Реферат
3. Цель (-и) исследования, как указано в Протоколе
4. Имена, звания, степени, адреса и принадлежности Главного исследователя и всех соисследователей
5. Имя (название) и адрес каждого спонсора
6. Даты начала и завершения исследования
7. Введение, конкретные цели исследования
8. Описание методов исследования, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> a. изучаемая когорта и выбор исследуемых субъектов b. методы сбора данных c. преобразования, вычисления или операции над данными d. статистические методы, используемые при анализе данных
9. Описание обстоятельств, которые могут повлиять на качество или целостность данных, в том числе ограничения исследования и методы, используемые для их устранения, анализы чувствительности, проводимые для оценки влияния критических допущений
10. Анализ данных: включите достаточное количество таблиц, графиков и иллюстраций, чтобы представить соответствующие данные и отразить выполненные анализы
11. Обсуждение сильных сторон, ограничений и возможного смещения результатов исследования, включая направление и величину смещения (если оно известно)
12. Изложение выводов, сделанных на основе анализа данных
13. Обсуждение результатов исследования
14. Благодарности
15. Ссылки

доверительных интервалов, либо непосредственно, либо графически. Это полезно при представлении результатов исследований безопасности для оценки как относительного, так и абсолютного риска. Исследователям не следует делать выводы о причинности, основанной исключительно на результатах теста значимости (например, *p*-величины или доверительном интервале, включающем или не включающем нулевое значение).

Существует этическое обязательство распространять результаты, которые могут оказать значительное влияние на общественное здравоохранение. Также могут быть юридические, а также этические требования немедленно сообщать результаты соответствующим уполномоченным органам здравоохранения. Научная общественность должна своевременно быть информирована о результатах

исследований путём публикации в научных журналах и презентациях на научных конференциях, семинарах или симпозиумах. Выступления на собраниях не должны рассматриваться как замена публикации в рецензируемых журналах. Авторы рукописи исследования должны следовать принципам, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (<http://www.icmje.org/>). Все авторы должны соответствовать критериям авторства, и все люди, отвечающие критериям, должны быть авторами. Должны раскрываться потенциальные конфликты интересов, финансовые и не финансовые. Соглашение о соблюдении этих принципов должно быть описано в Протоколе исследования. Наконец, спонсоры исследований (правительственные учреждения, коммерческие и некоммерческие организации и т.д.) должны быть проинформированы о результатах исследования в соответствии с локальными регулирующими требованиями. Должны быть указаны источники финансирования исследований, включая прямое финансирование и предоставление лекарственных препаратов.

Отчётность о нежелательных явлениях. Фармакоэпидемиологические исследования обычно предназначены для оценки связи между определёнными воздействиями и событиями, влияющими на здоровье на основе сравнения частоты событий в группах с и без воздействия с помощью статистических анализов (т.е. аналитических исследований). Основная цель этих аналитических исследований заключается в том, чтобы определить, увеличивает ли назначение препарата риск развития нежелательного явления (НЯ) или обеспечивает защиту от него. Однако оценка причинно-следственных связей и отчётность по отдельным случаям, представляющим опасность для здоровья, не представляют большой научной ценности.

Для проведения первичных исследований по сбору данных в большинстве стран законом требуется регистрация НЯ. Поскольку информация о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях может быть определена в ходе исследования, но не в качестве официальной части целей исследования, определённых Протоколом, процедуры отслеживания и представления информации о безопасности в

исследовании должны определяться спонсором и исследовательской группой во время разработки Протокола. Для конкретных требований необходимо ознакомиться с соответствующими нормативными документами, перечисленными ниже в списках литературы к данной статье.

Анализ электронных баз данных органов здравоохранения также может выявить непредвиденное увеличение риска, связанного с определённым воздействием. Такие исследования могут быть представлены в виде Отчётов об исследованиях, но не требуют сообщения о НЯ или НР. Исключение составляют вторичные исследования источников данных, которые включают в себя медицинскую документацию. Эти исследования, как правило, должны сообщать о нежелательных реакциях лекарственных средств, задокументированных только в медицинском отчёте. Если применяются требования к отчётности, то в Протоколе исследования следует указать, какие данные собираются и как они будут представляться.

Независимо от того, применяются ли индивидуальные требования к отчётности или нет, спонсоры должны представлять Отчёты об исследованиях.

Архивирование. Для безопасного хранения и поиска всех материалов, относящихся к исследованиям, необходимо обеспечить надёжную архивацию. Архивный индекс должен идентифицировать архивное содержимое, определять его местонахождение и идентифицировать по названию и местоположению любые материалы, которые по своему общему характеру не сохранены в архиве исследования.

Доступ к архивам должен контролироваться и ограничиваться только уполномоченным персоналом. Специальные процедуры могут быть необходимы для обеспечения ограниченного доступа к конфиденциальной информации и защиты конфиденциальности исследуемых субъектов.

В случае отсутствия конкретных национальных или региональных требований по сохранению исследуемых материалов, **архив должен храниться как минимум 5 лет после Окончательного отчёта или первой публикации результатов исследования**, в зависимости от того, что произойдет позднее.

Как минимум, архив исследования должен содержать или ссылаться на следующее (табл. 5).

Таблица 5

Содержание архива фармакоэпидемиологического исследования
• Протокол исследования и все одобренные Поправки к нему
• Окончательный отчёт об исследовании
• Все первичные данные: распечатанный образец файла (-ов) основных данных компьютера, со ссылкой на местоположение; исходные данные, которые послужили основой для окончательного анализа исследования. Архивные материалы должны быть достаточно подробными, чтобы можно было перередактировать и провести повторный анализ
• Документацию, достаточную для определения местонахождения всех компьютерных программ и используемых статистических процедур, включая номера версий
• Копии электронных версий аналитических наборов данных и программ, компьютерные распечатки, если это возможно, включая соответствующий код исполнения, которые составляют основу любых таблиц, графиков, обсуждений или интерпретаций в Окончательном отчёте. Любые разработанные расчёты должны быть задокументированы в рабочем листе и сохранены аналогичным образом
• Копии, относящиеся к исследованию: СОП, Информированного согласия, других соответствующих материалов, подписанных отчётов НЭК и других внешних рецензентов, всех отчётов и проверок качества, сообщения результатов исследования спонсору, уполномоченным органам здравоохранения и научным сообществам. Включайте, например, вопросники, названия, марки и номера моделей соответствующих измерительных приборов, процедуры калибровки
• Документацию, касающуюся сбора и обработки данных исследования, включая лабораторные / исследовательские записи и справочные материалы для тезисов, интервью

Литература

- Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoeconomic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM243537.pdf>.
- Guideline on good Pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII —Post-authorization safety studies (PASS). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf.
- Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf.
- AHRQ 2012. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-andreports/?pageaction=displayproduct&productid=31>.
- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016; 25: 2—10.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998; 352.
- Зырянов С.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра. *Фарматека*. 2003; 3: 13—17.
- Прикладная фармакоэпидемиология. Учебник под редакцией академика РАМН В.И. Петрова. М.: 2008; 384.
- Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии. *Фармакоэкономика*. 2014; 7 (1): 5—9.
- Галанкин Т.Л., Вербицкая Е.В. Фармакоэпидемиология. Методическое пособие. / Под общей редакцией Колбина А.С. Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, 2015 г.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. *Фармакоэкономика*, 2015; 7: 1: 33—38.
- Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. — 2000; 17—30.
- Strom B.L. (ed). *Pharmacoepidemiology (Fourth Edition)*. Sussex: John Wiley, 2005.
- Strom B.L., Kimmel S.E. (eds). *Textbook of Pharmacoepidemiology*. Sussex: John Wiley, 2006.
- Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinnati. 2008; P. 219—38.
- Pharmacoepidemiology and drug safety <http://www3.interscience.wiley.com/journal/5669/home>
- International Society for Pharmacoepidemiology <http://www.pharmacoepi.org/index.cfm>
- International Society of Pharmacovigilance <http://www.isoponline.org/>.
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance <http://www.encepp.eu>
- ICH <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
- STROBE statement <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT statement including variants <http://www.consort-statement.org/>
- MOOSE statement <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192614>
- GRACE principles <http://www.graceprinciples.org/grace-p.html>
- The PCORI Methodology Report <http://www.pcori.org/assets/2013/11/PCORI-Methodology-Report.pdf>

Исследования потребления лекарственных средств

Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. В статье даётся обзор методологии проведения исследований использования лекарственных средств, изучающих продажи, распространение, назначение и применение препаратов в обществе, с особым вниманием на происходящие из этого медицинские, социальные и экономические последствия.

Ключевые слова: исследования потребления лекарственных средств, поддерживающая суточная доза, назначенная доза лекарственных препаратов, анализ практики использования лекарственных средств, программа оптимизации использования лекарственных средств, обзор потребления лекарственных средств

Drug utilization research

Cheberda A.E.

LLC «Center for pharmacoconomics research», Russian Federation, Moscow

Abstract. The article describes the methodology for conducting drug utilization researches that study the sales, distribution and use of drugs in the community, with special attention to the medical, social and economic results.

Keywords: drug utilization research, DUR, defined daily dose, DDD, prescribed daily dose, PDD, drug utilization review, drug utilization review program, survey of drug consumption

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru

Введение

Исследование потребления лекарственных средств (Drug Utilization Research / DUR) — это изучение продаж, распространения, назначения и использования лекарственных препаратов в обществе, с особым вниманием на происходящие из этого медицинские, социальные и экономические последствия.

Главная цель DUR — способствовать рациональному использованию лекарственных средств — это когда больные получают препараты в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и с наименьшими затратами для себя и общества.

Не зная о том, как назначаются врачами и применяются пациентами лекарственные средства, сложно приступить к обсуждению рационального использования или поиску путей улучшения практики их назначения. Сбор и анализ данной информации является частью **аудита использования лекарственных средств**, т.е. изучения способа использования лекарственных средств в клинической практике, осуществляемого с периодичностью, достаточной для обеспечения выполнения общепринятых стандартов назначения.

Для координации работы и методологической помощи при организации таких исследований в странах Европы создана рабочая группа по анализу потребления лекарственных средств (European Drug Utilization Research Group / EuroDURG) (<http://www.pharmacoepi.org/eurodurg/presentation.cfm>).

Исследуемые параметры

Исследования потребления лекарственных средств позволяют изучить следующие параметры:

1. **Структуру:** объём и характеристики применения лекарственных средств, тенденции их использования и изменений стоимости на протяжении времени.
2. **Рациональность:** определяется посредством проведения аудита применения лекарственных средств, путём сравнения реального потребления с положениями национальных руководств по назначению лекарственных препаратов или местных лекарственных формуляров. К показателям рационального применения лекарственных средств могут быть отнесены:
 - выбор препарата (например, согласно перечню жизненно-необходимых и важнейших

лекарственных препаратов / и ПЖНВЛП) или лекарственных формуляров);

- стоимость препарата (в соответствии с Государственным реестром цен на лекарственные препараты, входящими в ПЖНВЛП);
- дозирование препарата (с учётом индивидуальных и возрастных особенностей);
- знание врачей о лекарственных взаимодействиях и нежелательных реакциях;
- осведомлённость пациентов о пользе терапии, нежелательных реакциях, приверженности лечению.

3. **Определяющие факторы:** особенности потребителя (например, социально-демографические характеристики, отношение к лекарственным средствам), характеристики врача, назначающего лечение (например, специальность, квалификация, факторы, влияющие на принятие решения о тактике терапии) и характеристики лекарственного средства (например, терапевтические свойства и ценовая доступность).
4. **Результаты:** терапевтические (эффективность и нежелательные реакции), а также экономические результаты.

Виды исследований потребления лекарственных средств

Принято выделять три вида исследований потребления лекарственных средств, предусматривающих различные цели, задачи и методологию проведения:

1. анализ практики использования лекарственных средств (drug utilization review);
2. программа оптимизации использования лекарственных средств (drug utilization review program);
3. обзор потребления лекарственных средств (survey of drug usage / consumption).

Анализ практики использования лекарственных средств. Концепция данного вида исследования потребления лекарств изначально была разработана для стационаров с целью оценки обоснованности использования лекарственных средств, однако в настоящее время применяется и в других типах лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

Для анализа практики использования лекарственных средств могут применяться следующие критерии:

- наличие соответствующих показаний к применению;
- рациональность выбора лекарственных средств и режима его применения;
- необходимость клинического мониторинга и/или терапевтического лекарственного мониторинга лекарственной терапии;

- наличие эквивалентных по эффективности лекарственных средств с лучшим профилем безопасности.

Программа оптимизации использования лекарственных средств представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества фармакотерапии. Программа состоит из нескольких этапов:

1. сбор, анализ и интерпретация данных о характере использования лекарственных средств;
2. разработка комплексной программы (обучение медицинского персонала, образовательные программы для пациентов, критический анализ индивидуальной практики лечения), направленной на улучшение качества использования лекарственных средств;
3. контроль эффективности разработанного вмешательства путём повторного анализа данных о практике использования лекарственных средств.

Обзор потребления лекарственных средств позволяет получить количественные данные об использовании лекарственных средств на разных уровнях (ЛПУ, область, государство).

Потребление лекарственных средств может измеряться в различных единицах — затраты, количество упаковок лекарственных средств или выписанных рецептов. В то же время, использование разных подходов при оценке потребления препятствует проведению международных и многоцентровых DUR, а также затрудняет динамический мониторинг уровня и структуры потребления лекарственных средств.

Для решения этой проблемы в 1975 г. Норвежским медицинским управлением была разработана концепция DDD (Defined Daily Dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления лекарственных средств и с 1981 г. рекомендуется Европейским отделением ВОЗ для проведения международных сравнительных фармакоэкономических исследований.

Поддерживающая суточная доза (Defined Daily Dose / DDD) — средняя поддерживающая доза лекарственного средства в сутки, рассчитанная на пациента с массой тела 70 кг и нормальными функциями органов и систем, с учётом реально применяемых доз лекарственного средства, применяемого по его основному показанию у взрослых пациентов.

DDD является своеобразной «технической» единицей измерения, которая позволяет ориентировочно оценивать «интенсивность» использования лекарственных средств в конкретной группе или популяции.

DDD — это расчётная величина, которая определяется на основании информации о реально применяющихся дозах, полученной путём анализа

разнообразных медицинских источников. Она не аналогична рекомендуемой суточной дозе, которая может существенно отличаться в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания, массы тела пациента, его этнического происхождения, национальных рекомендаций по фармакотерапии и прочему.

Данные о потреблении лекарственных средств в определённом географическом регионе или популяции обычно представляют как количество DDD/1000 жителей/сутки или количество DDD/житель/год. Первый способ чаще используется для оценки потребления лекарственных средств, применяющихся постоянно или длительными курсами (например, пероральные сахароснижающие препараты), и даёт представление о доле населения, получающего данный вид лечения. Например, потребление метформина, равное 20DDD/1000 больных сахарным диабетом/сутки, означает, что около 2% пациентов ежедневно принимают данный препарат.

Потребление лекарственных средств, представленное в виде количества DDD/житель/год, используется для лекарственных препаратов, принимающихся короткими курсами, например, антибиотиков. Уровень потребления офлоксацина в количестве 5DDD/житель/год означает, что на каждого жителя ежегодно в среднем приходится 5-дневный курс лечения данным препаратом.

В стационарах потребление выражается в виде количества DDD/100 койко-дней, что также даёт представление о доле пациентов, ежедневно получающих определённый вид лечения.

Несмотря на значительные преимущества перед другими единицами измерения потребления лекарственных средств, DDD имеет ряд известных ограничений, которые необходимо учитывать при проведении исследований. Так как DDD является технической единицей измерения, она далеко не всегда соответствует реально применяющейся средней суточной дозе. При использовании более высоких или низких доз лекарственных средств по сравнению с DDD в том или ином регионе или ЛПУ будут искажаться данные о потреблении лекарственных средств. Ещё одной проблемой является то, что DDD не определяется для многих комбинированных препаратов, лекарственных средств для местного применения, противоопухолевых препаратов, анестетиков, что приводит к недооценке их потребления. Не совсем корректно использование методологии для оценки потребления лекарственных средств в детской популяции.

Чтобы избежать этих ограничений, необходимо проводить валидацию DDD путём определения PDD.

Назначенная доза лекарственных препаратов (Prescribed Daily Dose / PDD) — это средняя доза лекарственного средства, выведенная на основании анализа репрезентативной выборки назначений.

PDD можно определить, исследуя как собственно назначения, так и соответствующую документацию ЛПУ или аптек. Важно соотносить PDD с диагнозом, на основании которого лекарственное средство назначено в данной дозе.

PDD позволяет определить среднее ежедневное количество лекарственного препарата, который был фактически назначен. В случаях обнаружения существенных расхождений между *назначаемой* (PDD) и *установленной* (DDD) суточной дозой, необходимо учитывать этот факт при оценке и интерпретации данных о потреблении лекарственных средств, особенно в контексте заболеваемости.

Для лекарственных средств, которые используются по различным показаниям и в различных рекомендуемых дозах, важно установить взаимосвязь диагноза с PDD.

Для интерпретации PDD имеет значение пол и возраст пациента, использование монотерапии или комбинированной фармакотерапии.

Различия в PDD могут быть обусловлены как заболеванием, по поводу которого назначена терапия, так и национальными традициями лечения в разных странах. Вследствие этого, при проведении сравнений на международном уровне, необходимо учитывать возможные различия в PDD между разными странами.

Необходимо отметить, что PDD не обязательно отражает истинное потребление лекарственных средств. Назначенные препараты не всегда отпускаются из аптек, а пациенты не всегда используют все препараты, которые были им отпущены. Для оценки истинного количества использованных лекарственных средств на уровне пациента (потребляемой суточной дозы) требуется проведение исследований особого типа, которые предусматривают проведение опроса пациентов.

DU90% (Drug Utilization 90% / 90% потребления лекарственного средства) — отражает число препаратов, которые составляют 90% назначений лекарственных средств и уровень соблюдения врачами местных или национальных руководств по назначению препаратов этого сегмента. В целях получения приблизительной оценки качества назначения лекарственных средств данный общий показатель можно применять на различных уровнях (например, отдельного специалиста, выписывающего рецепты, группы таких специалистов, ЛПУ, региона или страны).

Считается, что 90% препаратов составляют основу назначений, а оставшиеся 10% могут включать специфические лекарства, используемые для терапии редких состояний, а также пациентов, не поддающихся стандартной терапии, или тех, у кого на фоне стандартной терапии развиваются нежелательные реакции, или пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями и терапией, назначенной врачами других специальностей.

Применение метода DU90% включает следующие этапы:

1. Идентификация лекарственных средств, имеющих DDD.
2. Сортировка лекарственных препаратов по объёму DDD. Подсчёт количества лекарств, составляющих 90% общего объёма, выраженного в DDD.
3. Сравнение лекарств в сегменте DU90% с местными рекомендациями. Подсчёт степени соблюдения рекомендаций. Этот расчёт производится делением количества DDD рекомендованных лекарств на общее количество DDD в сегменте DU90%.

АТС/DDD-методология представляет собой широко распространённую классификационную систему, основанную на анатомо-терапевтическо-химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical classification system / АТС / АТХ) — это международная система классификации с единицей измерения DDD, предназначенная для изучения потребления лекарственных средств.

Система АТС/DDD является основным инструментом, рекомендованным ВОЗ для проведения исследований по изучению потреблению лекарств. Центр сотрудничества ВОЗ по методологии статистики лекарств (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology; www.whocc.no) занимается разработкой этой системы.

Литература

1. Consumption of drugs. Report on a symposium in Oslo 1969. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1970 (EURO 3102).
2. Introduction to Drug Utilization Research, 2003 г., http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Drug%20utilization%20research.pdf.
1. Рачина С.А., Андреева А.С., Беденков А.В. АТС/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11: 44—8.
2. Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению. Фармакоэкономика. 2015; 7: 1: 33—38.
3. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Wettermark B, Einarson T.R, Aberg H., Sjoqvist F. Drug utilization 90% — a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Apr; 54 (2): 113—8.
4. European Drug Utilization Research Group / EuroDURG <http://www.pharmacoepi.org/eurodurg/presentation.cfm>.
5. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd/>.

Актуальные вопросы лечения инфекции мочевыделительной системы у новорождённых детей

Зырянов С.К.¹, Шулакова О.А.¹, Гуревич К.Г.²

¹ — ФГАУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва

² — Кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме. Целью данного исследования являлась оценка структуры этиотропной терапии, используемой при лечении инфекции мочевыделительной системы у новорождённых, частота использования *off-label* лекарственных средств этиотропной терапии, и оценка частоты развития нежелательных реакций. Работа проводилась путём ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа историй болезни стационарного больного (003/у) — детей, госпитализированных с течением инфекционных заболеваний в периоде новорождённости. Объект исследования — история болезни стационарного больного, основной метод исследования — сбор и анализ информации, статистическая обработка полученных данных. В ходе анализа все отобранные истории болезни были разделены на две группы: первая — дети, с течением инфекции мочевыделительной системы, вторая — с течением инфекционных заболеваний другой локализации. В ходе исследования продемонстрировано, что использование препаратов этиотропной терапии у детей с течением мочевого инфекции выше, чем у детей с течением инфекционного процесса другой локализации. Частота *off-label* назначений для лечения инфекции мочевыделительных путей составляет 51%, а частота развития нежелательных реакций в случае не рекомендованных назначений — в 1,4 раза выше.

Ключевые слова: новорождённые, инфекция мочевыделительной системы, этиотропная терапия, *off-label*, нежелательные реакции, фармакоэпидемиологическое исследование

Actual questions of treatment of urinary tract infection in neonates

Zyryanov S.K.¹, Shulakova O.A.¹, Gurevich K.G.²

¹ — Russian University of Nations' Friendship, Moscow

² — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Abstract. The aim of this study was to evaluate the structure of etiotropic therapy used in the treatment of urinary tract infection in newborns, the frequency of using off-label etiotropic medicines, and assess the incidence of adverse drugs reactions (ADR). The work was carried out by a retrospective pharmacoepidemiology analysis of children hospitalized patient history (form 003/y) with infectious diseases in the period of the newborn. The object of the study is a case history of a stationary patient, the main method of research is the collection and analysis of information, the statistical processing of the data obtained. During the analysis, all the selected medical records were divided into two groups: the first — children, with the course of urinary tract infection, the second — with the course of infectious diseases of other localization. During the study it was demonstrated that the use of etiotropic therapy in children with urinary infection is higher than in children with the course of the infectious process of other localization. The frequency of off-label prescriptions for the treatment of urinary tract infection is 51%, and the incidence of ADR in the case of unadapted appointments is 1,4 times higher.

Keywords: newborn, urinary tract infection, etiotropic therapy, off-label, adverse reactions, pharmacoepidemiology study

Автор, ответственный за переписку:

Шулакова Ольга Александровна — зав. лаборатории кафедры общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва; тел.: +7 (915) 419-37-90; e-mail: Shylakova@gmail.com

Введение

В системе здравоохранения важной проблемой остаётся рост инфекционной заболеваемости среди новорождённых детей, вопросы рациональной фармакотерапии и медико-экономическое значение перенесённой инфекционной патологии в младенчестве [1].

Актуальность раннего выявления факторов риска инфекционных заболеваний с их адекватной коррекцией не вызывает сомнений. В настоящем исследовании особое значение уделялось инфекционной патологии мочевыделительной системы у новорождённых детей, которая при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения может приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Так, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, число больных хронической почечной недостаточностью в возрасте до 15 лет увеличивается на 13 человек на 10 млн общей популяции за год, в странах Европы.

На современном этапе оказания помощи новорождённым детям по-прежнему остаётся нерешённым вопрос о рациональной фармакотерапии инфекции мочевыделительной системы, несмотря на наличие существующей рекомендательной базы (Национальное руководство по неонатологии под редакцией Володина Н.Н. (2009 г.), приложение к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г №148, письма Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей»). Основной проблемой при лечении новорождённых детей является то, что многие лекарственные препараты, используемые в качестве этиотропной терапии для лечения данной патологии, применяются с нарушением официальной инструкции (*off-label* назначения лекарственных средств). Проблема использования лекарственных средств с нарушением инструкции по применению является общемировой проблемой педиатрической практики. Так, в Европе 46% детей, находящихся на стационарном лечении, получают *unlicensed* и *off-label* назначения [2]; в Австралии — 47% новорождённых [3]; в США — 54,7% новорождённых [4]. В России, к сожалению, публикаций, посвящённых проблеме *off-label* назначений в педиатрической практике не очень много [5, 6], а проведённых исследований ещё меньше [7].

Использование лекарственных средств у детей имеет ряд ограничений, связанных с особенностями метаболизма, всасывания из желудочно-кишечного тракта, особенностями экскреции. Отмечается несколько иное соотношение белков плазмы по качеству и количеству у детей, чем у взрослых [8]. Все это обуславливает изменение фармакодинамических и фармакокинетических свойств лекарствен-

ных препаратов в детском возрасте по сравнению со взрослой популяцией [9, 10]. На основании чего становится очевидным, что возможные ответы на фармакологические вмешательства в организм детей и взрослых должны быть различны, с чем и связана невозможность слепого экстраполирования всех лекарственных препаратов, их доз, кратности и пути введения. Всё это может приводить к развитию нежелательных реакций у детей.

Цель исследования

Целью данной работы является оценка частоты и структуры этиотропной терапии при лечении инфекции мочевыделительной системы у новорождённых детей, применяемых с нарушением официальной инструкции (*off-label* назначения лекарственных средств). А также оценить частоту развития нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов, назначаемых *off-label*.

Материалы и методы

Данное фармакоэпидемиологическое исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы» Первого инфекционного отделения для новорождённых. Объектом исследования являлись истории болезни стационарного больного (033/у). Основными методами исследования являлись сбор и анализ информации с использованием методов статистической обработки данных. Настоящее исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008). Было получено разрешение комитета по этике ФГАУ ВО «РУДН».

В ходе работы был проведён ретроспективный анализ историй болезней (учётная форма №003/у) всех детей (n=1356), госпитализированных за период 01.01.2013 по 30.06.2014 гг. Для детального анализа было отобрано 834 истории болезни. Критерии отбора были следующие: возраст ребёнка до 28 дней (доношенные дети) и до 45 нед гестации (недоношенные дети); в исследование включались истории болезни детей, госпитализированных из дома, т.е. выписанные из родильного дома или другого стационара в удовлетворительном состоянии и поступивших в инфекционное отделение в периоде новорождённости. Не включались в анализ истории болезни детей, возраст которых был старше 28 дней (доношенные дети) и 45 недель гестации (недоношенные дети) (n=212); истории болезни детей, переведённых из родильных домов или других стационаров (n=102); с неподтверждённой инфекционной патологией (n=78) или же истории болезни, в которых отсутствовала информация о состоянии здоровья матери

до и во время беременности, (n=82), а также истории болезни тех детей, чьи матери отказались от стационарного лечения (n=48).

При оценке историй болезни происходила выписка и систематизация информации о состоянии здоровья матери на прегавидарном этапе, информации о течение беременности и родов, о состоянии ребёнка и особенностях его роста и развития с рождения до госпитализации, информации о проведённых лабораторно-инструментальных обследованиях и лечении новорождённого.

Среди всей структуры заболеваемости количество отобранных историй болезни детей, которые находились в стационаре с течением инфекции мочевыделительной системы было 194, что составило 23,3% от всех отобранных историй болезней (включая случаи, где инфекция мочевыделительной системы была одним из локусов инфекционного процесса).

За основу стандарта оказания помощи детям с течением мочевой инфекции было взято письмо Минздрава РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей». Данный документ рекомендует общие правила проведения медикаментозной терапии и объёма лабораторно-инструментальных анализов, необходимых для лечения и диагностики инфекции мочевыделительной системы.

Для статистической обработки результатов исследования использовался однофакторный и многофакторный методы анализа, сравнение средних величин (t-критерий Стьюдента и t-критерий Уэлча), линейный корреляционный анализ. Для величин, выраженных в процентах, использовался метод обратных тригонометрических преобразований Фишера (φ-критерий). Расчёты проводили в программе Statistica for Windows 8.0. Данные приведены в виде среднего дисперсия.

Результаты

В ходе настоящего исследования при анализе этиотропной лекарственной терапии, использованной для лечения различной инфекционной патологии в периоде новорождённости, применялись следующие лекарственные препараты, антибактериальные (94,2%), противовирусные (2,3% из них ацикловир — 1,0%, ганцикловир — 1,3%) и противогрибковые (33,7%) лекарственные средства; внутривенные иммуноглобулины (5,0%).

При статистической обработке структуры назначения лекарственных средств выявлены различия в зависимости от локализации инфекционного процесса. Так как целью исследования являлся анализ *off-label* назначений лекарственных препаратов при лечении инфекции мочевыделительной системы в периоде новорождённости, анализ проводился между двумя группами: у детей с течением инфекции мо-

чевыделительной системы и детьми с течением инфекционного процесса другой локализации, табл. 1.

Таблица 1

Структура назначений групп лекарственных препаратов этиотропной терапии при течение инфекционных заболеваний различных локусов (p<0,05)

Группы препаратов	Дети с течением ИМВП, %	Дети с течением инфекционного процесса другой локализации, %
Антибактериальные ЛП	100	92,5
Противовирусные ЛП	4,6	1,6
Противогрибковые ЛП	41,2	31,4
Внутривенные иммуноглобулины	12,4	2,8

Примечание: ИМВП — инфекция мочевыделительных путей; ЛП — лекарственные препараты.

Таким образом, на основании представленных результатов видно, что использование любой группы этиотропной терапии выше у детей с течением инфекции мочевыделительной системы, чем у детей с течением инфекционного процесса другой локализации. Вот почему особенно важно провести анализ структуры назначений *off-label* лекарственных средств в структуре этиотропной терапии.

Использование лекарственных средств с нарушением инструкции (*off-label* использование лекарственных средств) классифицируются следующим образом:

- по незарегистрированному показанию;
- использование с нарушением инструкции (доза, кратность и путь введения);
- использование при наличии противопоказаний;
- использование без учёта возрастных ограничений [11].

В проведённом исследовании, при оценке назначений лекарственных средств было выявлено, что преимущественное назначение *off-label* препаратов (98%) — это назначение антибактериальных и противовирусных лекарственных средств без учёта возрастных ограничений. Другие случаи использования *off-label* были единичны. В связи с этим, и проведён анализ этой группы препаратов. Структура назначений представлена в табл. 2.

В результате оценки отобранных историй болезни было выявлено, что частота использования *off-label* препаратов в общей популяции новорождённых с инфекционной патологией составляет 38,8%, с инфекцией мочевыделительной системы — 51%, что может быть обусловлено сменой антибактериальной терапии в ходе лечения на основании результатов микробиологических исследований и результатов антибиотикограммы [12]. В связи с этим, а также с тем, что инфекция мочевыделительной системы в периоде новорождённости протекает с ярко выраженным синдромом системной воспалительной

Таблица 2

Структура *off-label* назначений препаратов этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у новорожденных детей, находящихся на стационарном лечении ($p < 0,05$)

Класс ЛП	Международное непатентованное название	Возрастные ограничения*	Случаи ИМВП		Все случаи лечения инфекционной патологии	
			Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии	Количество случаев назначения	% от всех назначений терапии
АБТ	Цефазолин	с 1 мес.	3	1,5	35	4,2
	Цефепим	с 2 мес.	37	19,1	75	9
	Азитромицин	с 6 мес.	32	16,5	146	17,5
	Меропенем	с 3 мес.	21	10,8	41	4,9
	Ко-тримаксазол	с 2 мес.	0	0	16	1,9
ПВТ	Ганцикловир	с 12 лет	6	3,1	11	1,3
	Всего назначений <i>off-label</i>		99	51	324	38,8
	Всего назначений по инструкции		95	49	462	55,4
	Все случаи без этиотропной терапии		0	0	48	5,8
			194	100	834	100

Примечание: * — возраст ограничений взят из официальной инструкции по медицинскому препарату; ИМВП — инфекция мочевыводительных путей; ЛП — лекарственные препараты; АБТ — антибактериальная терапия; ПВТ — противовирусная терапия.

реакции, таким же, как и при течение септических процессов [13, 14] назначение антибактериальных препаратов из группы резерва было выше. В исследовании частота развития инфекции мочевыводительной системы на фоне септических процессов составила 7,1%, на фоне течения нейроинфекции — 3,1%.

Для понимания, структуры и частоты использования лекарственных препаратов *off-label* в ходе лечения, необходимо оценить частоту назначения *off-label* препаратов в стартовых схемах лечения. Частота *off-label* назначений в стартовой терапии при инфекции мочевыводительной системы и всех случаев развития инфекционной патологии одинакова и составляет 33%.

Важной характеристикой в оценке эффективности *off-label* назначений лекарственных препаратов является частота развития нежелательных реакций. Их появление приводит к дополнительному назначению лекарственных средств и в 0,32% случаев может привести к развитию летальных осложнений, не говоря о том, что нежелательные реакции могут оказывать негативное влияние на течение основного заболевания [15].

Основные нежелательные реакции, рассматриваемые в исследовании это аллергические реакции по типу аллергической сыпи и гастроинтестинальные проявления, число которых составило 98% от всех неблагоприятных реакций при использовании лекарственных средств, зарегистрированных в исследовании. Интерес представляет сравнение частоты и структуры развития нежелательных реакций при использовании лекарственных средств, назначенных *off-label* и, согласно утверждённой инструкции по

применению, используемых для лечения инфекции мочевыводительной системы в период новорождённости (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития нежелательных реакций у новорождённых детей с инфекцией мочевыводительной системы, находящихся на стационарном лечении при проведении лекарственной терапии *off-label* и, согласно утверждённой инструкции по применению

Нежелательные реакции	<i>Off-label</i> назначения (%)	Назначение ЛП по инструкции (%)
Аллергическая сыпь	7,0	10,3
Гастроинтестинальные проявления	31,7	17,0
Отсутствие нежелательных реакций	61,3	72,7

Примечание: $p < 0,05$, достоверные различия между группами; ЛП — лекарственные средства.

Продемонстрировано, что частота развития нежелательных реакций при назначении препаратов *off-label* для лечения инфекции мочевыводительной системы у новорождённых составляет 38,7%, в то время как при назначении лекарственных средств, согласно утверждённой инструкции по применению, частота нежелательных реакций составила — 27,3% ($p < 0,05$). Таким образом, частота развития нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов *off-label* у новорождённых детей для лечения инфекции мочевыводительной инфекции в 1,4 раза выше, чем при использовании лекарственных средств, применяемых по утверждённой инструкции.

Обсуждение результатов

Анализируя данные исследования, хочется ещё раз подчеркнуть актуальность проблемы рациональной фармакотерапии в периоде новорождённости, одной из проблем которых является использование лекарственных препаратов с нарушением предписанной инструкции, т.е. использование *off-label* лекарственных средств. Учитывая тематику данного исследования, проведён анализ этиотропной терапии у детей с инфекцией мочевыделительной системы в периоде новорождённости. В проведённом исследовании частота встречаемости инфекции мочевыделительных путей составила 23,3% (n=194).

Согласно основным документам, регулирующим оказание медицинской помощи новорождённым детям с течением инфекции мочевыделительной системы (Национальному руководству по неонатологии под редакцией Володина Н.Н., 2009, приложению к приказу Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 13.03.2006 г №148, письму Минздравсоцразвития РФ от 26.01.2007 г. №567 — ВС «об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыделительных путей») для лечения используют препараты этиотропной терапии. При статистической обработке структуры назначения лекарственных средств выявлены различия в зависимости от локализации инфекционного процесса. В ходе лечения инфекции мочевыделительной системы в период новорождённости частота использования этиотропной терапии была выше, чем при лечении детей с другой локализацией инфекционного процесса (антибактериальная терапия — 100%, в группе сравнения — 92,5%, противовирусная терапия — 4,6%, в группе сравнения — 1,6%, противогрибковая терапия — 41,2%, в группе сравнения — 31,4%, $p < 0,05$).

В настоящем исследовании выявлено, что частота назначений *off-label* лекарственных средств среди всех новорождённых, находящихся на стационарном лечении с различной инфекционной патологией, составила 38,8%. В то время как при лечении инфекции мочевыделительной системы — 51%, что обусловлено коррекцией антибактериальной терапии после получения микробиологических результатов обследования. Верность данной теории подтверждает и тот факт, что частота *off-label* назначений в стартовых схемах лечения инфекцией мочевыделительной системы и всех случаев развития инфекционной патологии у новорождённых одинакова.

Одним из важных аспектов при использовании *off-label* лекарственных средств, является оценка безопасности их применения у детей. Широко известно, что фармакокинетика и фармакодинамика у новорождённых отлична от взрослых, так важным показателем при использовании *off-label* лекарственных средств является количество нежелательных реакций. Наиболее часто (98%) встречающиеся нежелательные реакции в исследовании — это появление аллергической сыпи и гастроинтестинальные проявления. Частота их развития при применении *off-label* назначений для лечения инфекции мочевыделительной системы у новорождённых составила 38,7%, а при назначении лекарственных средств, согласно утверждённой инструкции по применению — 27,3% ($p < 0,05$). Таким образом, частота встречаемости нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов *off-label* у новорождённых детей для лечения инфекции мочевыделительной инфекции в 1,4 раза выше, чем при использовании лекарственных средств, применяемых по утверждённой инструкции.

Литература

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям. Российский педиатрический журнал. 2013; 3: 4—6.
2. Conroy S., Choonara I., Imgiatore P. Sur very of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. BMJ 2000; 320: 79—82.
3. O'Donnell C.P., Stone R.J., Morley C.J. Unlicensed and off label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. Pediatrics 2002;110—52.
4. McInture J., Conroy S., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 80:142—145.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? Медицинские технологии. Оценка и выбор 2011; 2: 37—41.
6. Рачина С.А., Белохвостова А.С., Жаркова Л.П. Распространенность применения unlicensed и offlabel лекарственных средств в педиатрической практике г. Смоленска. Педиатрическая фармакология 2010; 4: 7: 56—60.
7. Колбин А.С. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты противогрибковых средств у детей с инвазивным микозом: автореф. дис. ... докт.мед.наук: 14.00.25, Санкт — Петербург, 2006.
8. Белоусов Ю.Б., Кулес В.Г., Лепяхин В.К. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР=Медиа, 2009; 257—280.
9. Temple M.E., Robinson R.F., Miller J.C. Frequency and Preventability of Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. Drug Safety 2004; 28 (11): 819—829.
10. Horen B., Montastruc J.L., Lapeyre-mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br. J. Clin. Pharmacol 2002 Dec; 54 (6): 665—670.
11. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. Педиатрическая фармакология 2015; 12 (3): 304—308.
12. Çoban B., Ülkü N., Kaplan H., Topal B. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. Turk Pediatr Ars 2014, Jun; 149 (2): 124—129.
13. Liu X., Wang Y., Shao F. Sepsis in a newborn with anterior urethral valve and urinary tract infection. Chin Med J (Engl) 2014; 127 (2): 399—400.
14. Bonadio W., Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014 Apr; 33 (4): 342—344.
15. Segger J.D., Kong S.X., SHumock G.T., Segger J.D. Characteristics Associated with Ability to Prevent Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. Pharmacotherapy 1998; 18 (6): 1284—1289.

Фармакогенетика противоэпилептических препаратов (обзор литературы)

Бочанова Е.Н.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

Резюме. В статье изложены современные представления о генах, полиморфизмы которых могут влиять на фармакологический ответ пациента на приём противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты, фармакогенетика, гликопротеин Р, цитохром Р450

Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review)

Bochanova E.N.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Health Ministry of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. The article presents modern concepts of genes, polymorphisms which can influence the pharmacological response of the patient receiving antiepileptic drugs.

Keywords: antiepileptic drugs, pharmacogenetics, P-glycoprotein, cytochrome P450

Автор, ответственный за переписку:

Бочанова Елена Николаевна — доцент, к.м.н. кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660012, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: +7 (391) 228-36-66; e-mail: bochanova@list.ru

Введение

Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, вредные привычки и др. Однако до 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательных реакций или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [1]. Одной из задач фармакогенетики является выяснение генетических и внешних причин различной реакции индивидуумов на лекарственные препараты [2]. Наследственная индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам (ЛП) определяет такие основные характеристики любого ЛП, как фармакокинетика (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение) и фармакодинамика (состояние рецепторных белков) [3]. Гены, полиморфизмы которых могут определять ответ пациента на фармакотерапию, могут быть разделены на 3 группы: гены белков, ответственных за транспорт (белки-транспортёры); гены белков, ответственных за биотрансформацию ЛП; гены белков, ответственных за фармакодинамику ЛП.

Эффективность противоэпилептической терапии в настоящее время в виде полного выздоровления

или уменьшения частоты приступов более чем на половину достигается в 60—70% случаев [4, 5]. При этом частота побочных эффектов и осложнений, по данным разных исследователей, составляет 7—25% [6, 7]. В то же время, по результатам многоцентрового европейского исследования, проведённого с участием более тысячи пациентов, страдающих эпилепсией, из них сообщили о наличии одной и более НПР 68,3% человек [8]. Поиск причин, обуславливающих вариабельность эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов (ПЭП) в настоящее время включает анализ фармакогенетических аспектов ПЭП.

Полиморфизм генов, ответственных за транспорт (белки- транспортёры) ПЭП

Одним из основных белков-переносчиков ксенобиотиков является гликопротеин Р. Активность гликопротеина Р зависит от многих факторов, основным из которых является полиморфизм гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин Р [1]. Основной функцией гликопротеина Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшее выведение. В структурах

гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) Р-гликопротеин локализуется в эндотелиальных клетках капилляров и изменяет проникновение многих препаратов через ГЭБ.

По данным ряда авторов, повышенная экспрессия мультитекарственных протеинов обнаружена именно в эпилептогенных очагах больных с некурабельной эпилепсией. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что у резистентных животных уровень гликопротеина Р в ГЭБ значительно выше, чем у отвечающих на терапию. В настоящее время разработка ингибитора для гликопротеина Р — важная задача фармакотерапии резистентных эпилепсий. Большинство ПЭП (фенитоин, фенобарбитал, окскарбазепин, ламотриджин, габапентин, фелбамат, топирамат) являются субстратом для гликопротеина Р [9, 10].

Известно, что наличие аллеля С полиморфизма *C3435T* гена *MDR1* повышает риск развития фармакорезистентности к противосудорожным лекарственным средствам, антипсихотикам и антидепрессантам. Т/Т-генотип обуславливает более чем в 2 раза пониженную экспрессию гликопротеина Р и повышение эффективности терапии, в то же время при этом происходит более интенсивное проникновение психотропных средств через гемато-энцефалический барьер и развитие «центральных» нежелательных реакций [11]. При этом, проведённый систематический обзор и мета-анализ не выявили роли *C3435T* полиморфизма гена *MDR1* в формировании лекарственной устойчивости при эпилепсии [12], а также гаплотипы в локусах *C1236T*, *G2677T/A* гена *ABCB1* не могут влиять на эффект лечения ПЭП [13]. Частота регистрации полиморфизмов гена *MDR1* является этнически-зависимой, необходимы дальнейшие исследования, особенно среди пациентов европеоидной расы [14, 15].

Полиморфизм генов, ответственных за биотрансформацию ПЭП

Большинство реакций I фазы метаболизма лекарственных средств катализируется цитохромом Р450, гемосодержащим белком, связанным с мембранами эндоплазматического ретикулума. Ферменты семейства цитохрома Р450 локализованы, преимущественно, в гепатоцитах. У человека обнаружено, по меньшей мере, 12 классов цитохрома Р450, различающихся по аминокислотной последовательности. Три из них (СУР1, СУР2, СУР3) ответственны за большинство процессов биотрансформации. Среди около 30 встречающихся у человека изоферментов, наибольший вклад в метаболизм ксенобиотиков вносят СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, СУР2Е1, СУР3А4/5 и, в некоторой мере, СУР2А6 и СУР2В6 [34]. Каждый изофермент цитохрома Р 450 кодируется определённым геном.

Различия в скорости метаболизма ЛП позволяют выделить группы пациентов, различающиеся по активности того или иного изофермента [16]:

- экстенсивные или распространённые метаболизаторы — лица с нормальной скоростью метаболизма, к этой группе принадлежит большинство населения;
- медленные метаболизаторы — в результате снижения или отсутствия ферментативной активности ЛП накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НПР. Это требует применения меньших доз ЛП;
- быстрые метаболизаторы — повышенная скорость метаболизма приводит к созданию в крови концентраций, недостаточных для достижения терапевтического эффекта. Это требует применения более высоких, чем в группе нормальной скорости метаболизма, доз ЛП.

Метаболизм ПЭП, в основном, осуществляется цитохромами Р450 подсемейств СУР1-3, причём наиболее важными являются ферменты СУР1А2, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, СУР3А3, СУР3А4 [17]. Информация о путях метаболизма противоэпилептических средств представлена в табл. 1.

Исключением является леветирацетам и ламотриджин. У леветирацетама образование первичного фармакологически неактивного метаболита происходит без участия цитохрома Р450 печени, поэтому леветирацетам практически не взаимодействует с индукторами или ингибиторами ферментов печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов [18]. Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму с образованием основного метаболита N-глюкуроида без участия системы цитохрома Р450 [19].

В настоящее время активно изучается вопрос об использовании фармакогенетического подхода к персонализированному выбору и дозированию ПЭП с целью снижения риска развития НПР [20—23].

Полиморфизмы *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* — «медленные метаболизаторы» — встречаются у 1–3% представителей европейцев, 0,026% — китайцев, 0,05% — афроамериканцев и 0,06% — белого населения США [1]. В популяции детей, страдающих эпилепсией, проживающих в Северной Индии, распространённость «медленных метаболизаторов» *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 4,5% и 10,1%, соответственно, уровень фенитоина в сыворотке крови в группе *CYP2C9*3* был достоверно выше ($p=0,009$), чем в группе «дикого» варианта [24]. Аналогичный результат был получен в Мексике: в группе пациентов, страдающих эпилепсией и имеющих изофермент цитохрома Р450 *CYP2C9*3*: концентрация фенитоина была достоверно выше ($p=0,03$), и эта аллель выявлена достоверно чаще в группе пациентов, имеющих

Таблица 1

Изоферменты системы цитохромов печени, осуществляющие метаболизм ПЭП

Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени					
	CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 3A3	CYP 3A4	CYP2C19	CYP 2C9
Фенитоин				↑↑	+	+
Карбамазепин	↑↑↑	↑↑		+++ (↑↑↑)	↑↑↑	↑↑↑
Окскарбазепин				↑↑	↓↓	
Топирамат				↑	↓	+
Вальпроаты	+			(-)↓	↓	↓
Диазепам	+	+		+++	++	+
Лоразепам		+				
Алпразолам				+++		+
Клоназепам		+		+++		
Феназепам				++		
Барбитураты	+		↑↑	↑↑↑	+	+

Примечание: + — субстрат фермента; ↓ и ↑ — не только субстрат, но и ингибитор / индуктор фермента; ++ и +++ — могут вызвать конкурентное ингибирование; (-)↓ — не является субстратом, но ингибирует.

высокие концентрации фенитоина, по сравнению с группой пациентов, имеющих субтерапевтические концентрации фенитоина в плазме крови [25]. Пациенты, несущие генотипы CYP2C9, связанные с уменьшением клиренса фенитоина, подвергаются большому риску развития НПР со стороны ЦНС, а также серьёзных кожных НПР при введении обычной дозировки фенитоина [26, 27]. Все исследователи указывают, что фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 целесообразно проводить всем пациентам, получающим фенитоин, с целью оптимизации его дозирования.

Изучение этнических аспектов носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-восточной Сибири показало, что гомозиготный генотип CYP2C9*1/*1 (экстенсивные или распространённые метаболизаторы) доминировал во всех группах. При этом статистически значимо чаще встречался у якутов (88,9%) и тувинцев (81,5%) в сравнении с русскими (65,0%). Гетерозиготные генотипы CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 статистически значимо преобладали в группе русских (18,0% и 15,0%, соответственно) в сравнении с якутами (7,4% и 3,7%, соответственно) и тувинцами (6,0% и 12,5%, соответственно) [28]. Риск кумуляции вальпроевой кислоты (ВК) в крови в 1,82, 2,1 и 5,46 раза выше у медленных метаболизаторов при генотипах CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*2/*3, соответственно, чем у распространённых метаболизаторов при генотипе CYP2C9*1/*1 [29].

Фермент CYP2C19 метаболизирует несколько классов ЛП, среди которых ПЭП, некоторые антидепрессанты и ингибиторы протонной помпы. В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с

пониженной активностью обуславливается в основном «медленными» аллелями CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*3 (rs4986893). Образование фермента с повышенной активностью обуславливается «быстрым» аллелем CYP2C19*17 (rs12248560). Частота встречаемости генотипов CYP2C19, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3) в европейской популяции, составляет 13%. Медленные метаболизаторы, имеющие два модифицированных аллеля гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3), встречаются с частотой 2—5% среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13–23% среди азиатов. Аллель CYP2C19*3 в основном встречается среди азиатов. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроата, карбамазепина, топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепамы, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Наличие быстрого аллельного варианта CYP2C19*17 обуславливает отсутствие противосудорожного действия данных лекарственных средств [30].

Цитохром CYP1A2 — фермент семейства цитохромов CYP450, составляет 15% всех цитохромов в человеческой печени и метаболизирует более 20 ЛП, в т.ч. многие ПЭП. Известно более 30 аллельных вариантов гена CYP1A2. Нормальную активность фермента кодирует аллель CYP1A2*1A. Аллельный вариант CYP1A2*1C (rs2069514) обуславливает снижение активности фермента, а CYP1A2*1F (rs762551) — обуславливает повышенную индуцибельность фермента. Наличие быстрого аллельного варианта

*CYP1A2*1F* обуславливает отсутствие противосудорожного действия карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, диазепамы. В связи с этим данные лекарственные средства рекомендуется назначать в дозировках на 30—50% выше регламентированных инструкцией [30].

Изоферменты подсемейства IIIA цитохрома P450 составляют 30% всех изоферментов цитохрома P450 клеток печени и 70% изоферментов цитохрома P450 клеток стенки ЖКТ. Из изоферментов подсемейства IIIA наиболее важную роль в метаболизме ЛП играет *CYP3A4* [31]. В эпилептологии изучению индивидуального фармакологического ответа на приём ПЭП у пациентов с изоферментами *CYP3A4* уделяется большое внимание. В базе данных медицинских и биологических публикаций Pub Med (на 14.05.2017 г.) обнаружено 110 статей, посвящённых этому вопросу. Так, при изучении влияния генетических полиморфизмов гена *CYP3A4* на концентрацию в плазме крови карбамазепина у китайских пациентов с эпилепсией установлено, что *CYP3A4*1G* вариант аллели не имел существенного влияния [32]. У тунисских пациентов, страдающих эпилепсией, наличие изофермента *CYP3A4*22* достоверно приводило к более высоким концентрациям карбамазепина в плазме крови [33]. При этом карбамазепин является не только субстратом *CYP3A4*, но и индуктором этого фермента [31, 34].

Полиморфизм генов, ответственных за фармакодинамику ПЭП

К этой группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛП (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [35].

Литература

1. Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукус В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукуса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 248.
2. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств. Клиническая фармакокинетика. 2005; 2 (3): 35—39.
3. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009; 528.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Тищенко И.Ф., Соколов А.В. Применение антиконвульсантов с позиции мониторинга концентраций: современные данные. Фарматека. 2014; 7: 98—103.
5. Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 1: 26—30.
6. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009; 1: 2—6.
7. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии. Фарматека. 2004; 9/10. URL: <http://lib.medvestnik.ru/articles/Pobochnye-effekty-i-oslojneniya-antiepilepticheskoi-terapii.html> (дата обращения: 26.09.2016).
8. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand. 2011 Jul; 124 (1): 13—21.
9. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. НейроNews: Психоневрология и нейропсихиатрия. 2010.; 6 (25) URL: <http://neuronews.com.ua/page/rezistentnye-epilepsii-prichiny-i-metody-lecheniya> (дата обращения: 26.09.2016).
10. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3—8.
11. Докукина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилев А.А., Голубева Т.С., Хлебоказов Ф.П., Мисюк Н.Н., Королевич П.П. Возможности оптимизации терапии противоэпилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7: 4: 22—28.
12. Haerian B.S., Roslan H., Raymond A.A., Tan C.T., Lim K.S., Zulkifli S.Z., Mohamed E.H., Tan H.J., Mohamed Z. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Seizure. 2010; 19 (6): 339—346.
13. Haerian B.S., Lim K.S., Tan C.T., Raymond A.A., Mohamed Z. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics. 2011; 12 (5): 713—725.

Проявляя противоэпилептическую активность, препараты могут воздействовать на одну и более молекулярные цели в головном мозге. Эти цели включают в себя вольтаж-зависимые ионные каналы, нейротрансмиттерные рецепторы и транспортеры или метаболические ферменты, включающиеся в высвобождение, захват и метаболизм нейротрансмиттеров [36].

Вольтаж-зависимые натриевые каналы (ВЗНК) повсеместно представлены в возбудимых нейронах и являются целью для большинства ПЭП первой линии (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин). Потеря медикаментозной чувствительности натриевых каналов приводит к существенному снижению эффективности ПЭП, что обычно трактуется как развитие резистентной эпилепсии. Выявлена связь между фармакорезистентностью и аллельным вариантом ТТ (rs3812718) гена *SCN1A*, кодирующего ВЗНК [37]. Существует гипотеза о специфичности «целевых» механизмов, типичных для определённых клеток и специфичных к ПЭП. Один из механизмов нарушения чувствительности натриевых каналов — повреждение композиции субъединиц каналов. Следующим механизмом является нарушение ГАМК-медиаторной ингибиции. Нарушение экспрессии субъединиц ГАМКА-рецепторов (снижение α1-, β1- и повышение экспрессии α4-, и δ-субъединиц) — одна из причин резистентности к действию ПЭП.

Таким образом, имеющийся в настоящее время объём информации свидетельствует о возможности типирования пациентов по признакам, прогнозирующим индивидуальные эффекты лекарств, что позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ и, следовательно, персонализированно подойти к выбору ПЭП и его режима дозирования.

14. Li H, Wang B, Chang C, Wu M, Xu Y, Jiang Y. The roles of variants in human multidrug resistance (MDR1) gene and their haplotypes on antiepileptic drugs response: a meta-analysis of 57 studies. *PLoSOne*. 2015; 10 (3): e0122043.
15. Lüscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50 (1): 1—23.
16. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304.
17. Сюняков Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии, Барселона, 5-9 октября 2013 г. *Психиатрия*. 2014; 3: 25—35.
18. Зенков Л.Р. Кеппра в лечении эпилепсии. Монография. [Электронный ресурс] URL: <http://medi.ru/doc/0700512.htm> (Дата обращения: 26.09.2016).
19. Ламотриджин (Lamotrigine): инструкция, применение и формула. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1665.htm (дата обращения: 16.03.2017).
20. Depondt C. Epilepsy pharmacogenetics: science or fiction? *Med Sci (Paris)*. 2013; 29 (2): 189—93.
21. Glauser T.A. Biomarkers for antiepileptic drug response. *Biomark Med*. 2011 Oct; 5 (5): 635—41.
22. Lüscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50 (1): 1—23.
23. Saldaca-Cruz A.M., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D.A., García-Zapán A.G., Flores-Martínez S.E. Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450. *Rev Neurol*. 2013 May 1; 56 (9): 471—9.
24. Chaudhary N., Kabra M., Gulati S., Gupta Y.K., Pandey R.M., Bhatia B.D. Frequencies of CYP2C9 polymorphisms in North Indian population and their association with drug levels in children on phenytoin monotherapy. *BMC Pediatr*. 2016 May 14; 16: 66.
25. Ortega-Vázquez A., Dorado P., Fricke-Galindo I., Jung-Cook H., Monroy-Jaramillo N., Martínez-Jubrez I.E., Familiar-López I., Pecos-Lledy E., LLerena A., López-López M. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J*. 2016 Jun; 16 (3): 286—92.
26. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (8): 1269—79.
27. Kousar S, Wafai Z.A., Wani M.A., Jan T.R., Andrabi K.I. Clinical relevance of genetic polymorphism in CYP2C9 gene to pharmacodynamics and pharmacokinetics of phenytoin in epileptic patients: validatoratory pharmacogenomic approach to pharmacovigilance. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul; 53 (7): 504—16.
28. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я. и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в восточной и северо-восточной Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23133> (дата обращения: 09.05.2017).
29. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б. и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015; 2: 24—28.
30. Докукина Т.В., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Хлебоказов Ф.П., Мисюк Н.Н., Королевич П.П. Возможности оптимизации терапии противосудорожными средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7: 4: 22—28.
31. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 304.
32. Yun W, Zhang F, Hu C, Luo X, Xue P, Wang J, Ge Y, Meng H, Guo Y. Effects of EPHX1, SCN1A and CYP3A4 genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013 Dec; 107 (3): 231—7.
33. Chbili C, Fathallah N, Laouani A, Nouria M, Hassine A, Ben Amor S, Ben Amrou S, Ben Salem C, Saguem S. Effects of EPHX1 and CYP3A4*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients. *J Neurogenet*. 2016 Mar; 30 (1): 16—21.
34. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 May 17; 12: 1215—20.
35. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; 303.
36. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия*. — 2010. — № 6 (25). URL: <http://neuronews.com.ua/page/rezistentnyie-epilepsii-prichiny-i-metody-lecheniya> (дата обращения: 10.02.2017).
37. Oros M.M. Pharmacogenetic criteria of drug-resistant epilepsy. *Lik Sprava*. 2012 Dec; 8: 71—74.

Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа

Гильдеева Г.Н.

*Кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств,
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

Резюме. Полиморфизм — явление существования индивидуального вещества в состояниях с различной кристаллической структурой, каждое из таких состояний называется полиморфной модификацией (ПМ). Возможность разработки новых лекарственных средств (ЛС) путём выявления биологической активности ксенобиотиков считается в значительной степени исчерпанной, поэтому в последнее время наряду с поиском и разработкой новых ЛС становится актуальной задача усовершенствования известных ЛС, в частности, за счёт использования лекарственных веществ (ЛВ) на основе определённой ПМ действующего вещества. Такие технологии позволяют улучшить свойства, обеспечить на более высоком уровне качество и безопасность ЛС, а также сократить затраты на разработку патентно-защищённых ЛС, что способствует развитию фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: полиморфизм, полиморфные модификации, активная фармацевтическая субстанция, кристаллическая структура, кристаллические модификации

Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis

Gildeeva G.N.

Department of organization and management in the field of medicinal products, FGBOU VG First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract. Polymorphism is a phenomenon of existence of an individual substance in states with different crystalline structure, each of these states is called a polymorphic modification (PM). The possibility of developing new drugs by detecting the biological activity of xenobiotics is considered to be largely exhausted, so recently, along with the search and development of new drugs, the task of improving known drugs, in particular, through the use of medicinal substances (MS) based on a certain PM of the active substance. Such technologies allow improving the properties, ensuring the quality and safety of drugs at a higher level, and also reducing the costs of developing patent-protected drugs, which contributes to the development of the pharmaceutical industry.

Keywords: polymorphism, polymorphic modifications, active pharmaceutical substance, crystal structure, crystal modifications

Автор, ответственный за переписку:

Гильдеева Гелия Нязыфовна — к.б.н., доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; адрес: Россия, 128018, Москва, ул. Складочная, д.1, стр. 17; e-mail: gilgeln@gmail.com; тел. раб.+7 (495) 656-27-17

Введение

Полиморфизм во многом определяет свойства веществ. Во многих отраслях науки и техники это свойство вещества активно исследуется. Полиморфные модификации (ПМ) образуют многие химические, в том числе и лекарственные, вещества. Полиморфизм объясняется тем, что одни и те же атомы вещества могут образовывать различные устойчивые кристаллические решётки [2, 3].

Образование различных полиморфов одного и того же лекарственного вещества обычно происхо-

дит при изменении условий кристаллизации, при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ, при сушке и т.д. Учёт и рациональное использование явления полиморфизма веществ имеют большое значение для медицинской практики. Практически от того, какая кристаллическая модификация субстанций содержится в лекарственном препарате, зависит его стабильность и эффективность [4].

По этой причине лекарственные субстанции, полученные на разных заводах-изготовителях, иногда даже в пределах одной серии на одном и том же за-

воде-изготовителе, могут различаться по физико-химическим свойствам, что определяется особенностями технологии их получения, особенно на этапе кристаллизации, а также возможностью полиморфных переходов при транспортировке и хранении. Такие переходы возможны как при производстве готовых лекарственных средств, так и при их хранении, что может влиять на свойства готовой продукции.

В фармации явление полиморфизма стало изучаться сравнительно недавно в рамках биофармацевтического направления. В нормативной документации на лекарственную субстанцию обычно не отмечается факт возможного наличия у него полиморфизма и не оговаривается необходимость соблюдения определённых условий кристаллизации вещества, обеспечивающих получение кристаллов с наиболее высокой терапевтической эффективностью, хотя в некоторых случаях в нормативной документации на лекарственное вещество, например, на рокситромицин, отмечается способность вещества к полиморфизму, но при этом не предлагается проведение испытаний по вопросу идентификации полиморфных форм и не описываются способы их получения [5].

Всё вышесказанное обуславливает необходимость изучения полиморфизма лекарственных веществ и разработки алгоритма поиска наиболее активных их полиморфов и методов их анализа.

Полиморфизм как характеристика, определяющая ключевые свойства активной фармацевтической субстанции

Полиморфизм активной фармацевтической субстанции (АФС) может быть причиной фармацевтической неэквивалентности и, как следствие, фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности препаратов в твердой лекарственной форме. Имеющиеся существенные отличия в растворимости полиморфных модификаций АФС могут привести к различию кинетики их растворения *in vivo* и, как следствие, — биодоступности лекарственных средств (ЛС).

Биодоступность/биоэквивалентность ЛС зависит от ряда факторов, определяющих скорость и степень их абсорбции, таких как кинетика растворения и проникающая способность через мембраны клеток, гастроинтестинальная подвижность, метаболизм. Эти факторы учитываются в концепции биофармацевтической классификационной системы (БКС) АФС, которая уже принята в руководствах регулирующих органов в промышленно развитых странах [6].

Большинство литературных данных укладываются в рамки БСК АФС и позволяют предсказать на основании фармацевтических свойств, будет ли различаться биодоступность ПМ АФС. Тем не менее встречаются и противоречивые сведения относи-

тельно биодоступности кристаллических модификаций лекарственных веществ (ЛВ) [7]. Возможными причинами противоречий, по-видимому, являются следующие:

1. растворимость ПМ АФС часто сравнивается в апротонных органических растворителях или в деионизированной воде, т.е. в условиях отличных от процесса абсорбции АФС;
2. в подобных работах не учитывается степень дисперсности отдельных ПМ АФС.

В контексте исследования биофармацевтических свойств АФС в литературе практически не рассматривается вопрос, чем обусловлен наблюдаемый фармакокинетический эффект конформационных ПМ АФС: лишь разницей в растворимости и скорости растворения отдельных модификаций, либо отчасти и сохранением конформационного отличия ПМ АФС в водном растворе?

Согласно Европейской Фармакопее, свойства ПМ АФС в растворах и расплавах идентичны. Между тем первые наблюдения, указывающие на отличие свойств растворов ПМ низкомолекулярных органических соединений, были отмечены в первой половине XX в. Относительно недавно было сообщено о том, что раствор метастабильной ПМ местного анестетика дикаин проявляет в 2—3 раза более положительную анестезирующую активность по сравнению со стабильной модификацией при местном применении на роговицу глаза [8, 9], при субарахноидальном введении препарата, как средства спинальной анестезии. При этом токсичность дикаина в 3 раза превышает токсичность метастабильной ПМ. Эта группа авторов отмечает и более высокую репаративно-регенеративную активность бета-ПМ метилурацила по сравнению с его альфа-модификацией на клетки переднего эпителия роговицы глаз, что может объясняться различной диффузией через мембрану двух бионезэквивалентных форм метилурацила. Учитывая низкобарьерный характер конформационных состояний ПМ, сохранение различий между ПМ АФС в растворе после диссоциации объяснялось за счёт их стабилизации кооперативными взаимодействиями, в частности, за счёт внутримолекулярных связей, образования молекулярных ассоциатов и сольватации [10]. Действительно, супрамолекулярные ассоциаты возникают на стадии образования зародышей при кристаллизации [11]. Однако в условиях, отличных от пересыщенных растворов, молекулы АФС сольватированы. Например, результаты исследования флуоресценции дифлунизола в растворе и в четырёх кристаллических ПМ не позволяют предположить возможность кооперативных взаимодействий в растворе [12].

В настоящее время большое внимание учёных уделяется хиральности как фундаментального свойства биологических систем [13]. Так, например,

до последнего времени амлодипин использовали в виде рацемической смеси право- и левовращающих изомеров. Вместе с тем установлено, что способность блокировать кальциевые каналы L-типа принадлежит преимущественно левовращающему S-энантиомеру [14]. Изучение амлодипина показало, что присоединение к дигидропи-ридиновым рецепторам является стерео-селективным, и связь с S(—) изомером была в 1000 раз сильнее, чем с R(+)-изомером [15]. Стереоселективность рецепторов к S(—) и R(+)-изомерам объясняет различия в клиренсе, биодоступности и клинической активности препарата. Применение чистого левовращающего фармакологически активного S(—)изомера амлодипина вместо рацемической смеси имеет важные преимущества, ведь необходимая доза и системная токсичность могут быть снижены.

По-видимому, значимые различия в свойствах растворов ПМ можно ожидать для АФС большой молекулярной массы — липофильных, обладающих конформационной жёсткостью полициклических соединений, в которых дополнительно реализуются сильные внутримолекулярные взаимодействия, например стероидов, гормонов, пептидов, природных высокомолекулярных биологически активных веществ, характеризующихся высокой пространственной организацией молекул [16]. Однако этот вопрос в полной мере не может быть решён без систематического исследования конформаций молекул ПМ АФС в растворах методами спектроскопии циркулярного дихроизма и объёмного ядерного магнитного резонанса.

С учётом вышесказанного важным вопросом является стабильность кристаллических модификаций АФС. Метастабильная ПМ может превращаться в термодинамически более стабильную форму, что в свою очередь может привести к уменьшению растворимости АФС. Высокая дисперсность АФС может негативно влиять на стабильность АФС при хранении за счёт агрегации [17], превращений аморфной формы, изменения полиморфного состава. В процессе хранения вне плотной упаковки, в замороженном состоянии возможны кристаллизация аморфных образцов и образование гидратов, превращение метастабильных полиморфных модификаций в стабильные формы [18].

Таким образом, из многочисленных факторов, которые оказывают влияние на качество твёрдых АФС, краеугольным является кристаллическая структура АФС [19, 20]. Понимание взаимосвязи кристаллической структуры, био- и фармацевтических свойств может позволить оптимизировать технологический процесс получения и состав лекарственной формы с заданными свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность действующего вещества. При разработке готовых лекарственных форм и аналитической нормативной документации на ЛС необходима строгая регламентация полиморф-

ного состава и степени измельчения частиц АФС, что является принципиальным для АФС 4-го и особенно 2-го класса по БСК. В мировой практике доклинические и клинические исследования при разработке новых ЛС включают биофармацевтический скрининг, связанный с выявлением фармацевтических факторов, влияющих на высвобождение, фармакокинетику, фармакодинамику и токсикодинамику АФС.

Все аналитические методики по изучению ПМ АФС должны быть предварительно валидированы [21]. Разработан ряд руководств, в которых рассматриваются вопросы валидации аналитических процедур, например ИСН. Необходимо проверять использование описанных в фармакопеях аналитических методик для каждого состава [22]. Примером неправильного применения методики может служить состав, из которого при обработке в соответствии с фармакопейным методом образуется опалесцирующий раствор на этапе, на котором должно быть измерено поглощение УФ-излучения.

Методы анализа полиморфных модификаций лекарственных средств

Изменение кристаллической модификации ЛВ в производственном процессе, при хранении и реализации ЛС может привести к изменениям фармацевтических и, как следствие, фармакокинетических показателей и терапевтических свойств ЛС. В связи с этим идентификация и количественное определение ПМ, сольватов и аморфной формы ЛВ имеет ключевое значение при характеристике ЛВ в процессе разработки и производства ЛС, а также для контроля качества АФС и ЛП. Данная практика действует в странах Международной конференции по гармонизации (ИСН), где соответствующие испытания являются обязательными для регистрации новых ЛС. В большинстве стран и, в частности, в России для регистрации новых ЛС исследование полиморфизма ЛВ не является обязательным.

Руководство ИСНQ6А [23], определяющее требования к качеству новых АФС и ЛП, рекомендует аналитические процедуры испытания полиморфизма и условия принятия критериев качества ЛС. Согласно данному руководству, для идентификации и характеристики ПМ ЛВ рекомендуются следующие методы:

1. Дифракция рентгеновских лучей, являющаяся прямым методом идентификации и анализа ПМ и определения степени кристалличности ЛВ.
2. Спектральные методы, позволяющие выявить различия между внутримолекулярными взаимодействиями ПМ ЛВ.
3. Термоаналитические методы для исследования фазовых переходов в ходе нагревания/охлаждения и для количественной характеристики процессов десольвации ЛС;

4. Оптическая и сканирующая электронная микроскопия для исследования морфологии кристаллов ЛС.

Что касается положения в России, то в настоящее время для контроля качества ЛС применяют достаточно большое количество методов. Соответствующие методики включают в нормативную документацию (НД): фармакопейную статью предприятия (ФСП) на отечественные лекарственные средства и НД — на зарубежные.

Как показывают наши исследования и данные других авторов, для оценки качества и выявления фальсификатов лекарственных средств, особенно фармацевтических субстанций, уже недостаточно применения стандартных аналитических методов. И, в частности, лишнее тому подтверждение — явление полиморфизма.

Действительно, можно провести установление подлинности стандартными фармакопейными методами — ИК, УФ, хроматография, химические реакции. Это позволит, например, отбраковать поддельные субстанции. Можно провести анализ чистоты теми же стандартными подходами (хроматография, УФ-спектрофотометрия, анализ примесей). Это тоже важно, в том числе и с точки зрения выявления фальсификатов. Можно провести количественное определение, и это также позволит отбраковать ряд лекарственных средств.

Но остаются, например, две субстанции разных производителей, полностью удовлетворяющие всем требованиям нормативной документации по разделам «подлинность», «чистота» и «количественное определение». Однако изготовленные из этих субстанций препараты (по абсолютно одинаковой и валидированной технологической схеме) показывают различную биодоступность и стабильность.

К этому стоит добавить и тот факт, что фальсифицированные субстанции также часто не удаётся выявить по стандартной фармакопейной схеме — они удовлетворяют всем испытаниям, из-за чего ряд специалистов высказывает определённый скептицизм по отношению к сложившейся системе фармакопейного анализа.

Следовательно, возникает вопрос: какие методы анализа и какие указания следует включать дополнительно в современную НД и какие данные необхо-

димо приводить в соответствующем регистрационном досье? Что это означает на практике, например, с точки зрения оценки полиморфизма субстанций?

Наибольшую ценность с точки зрения оценки полиморфных модификаций субстанций представляют собой рентгеновская дифракция и термоаналитические методы — дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия.

Ценность ИК-спектроскопии для этих целей, меньше, поскольку изменения в ПМ не всегда могут приводить к регулярным изменениям в соответствующих ИК-спектрах. Этот метод стоит продолжать рассматривать как основной для установления подлинности.

Также важную информацию может дать оценка морфологии частиц субстанции методами оптической или электронной микроскопии.

Если с методами анализа всё достаточно очевидно, то есть ещё и вторая сторона вопроса — экономическая. Современный аналитический арсенал позволяет провести практически любые испытания любой степени сложности. Но стоимость соответствующего оборудования может оказаться достаточно высокой, чтобы иметь его в стандартном центре контроля качества лекарственных средств.

Руководители Центра Контроля Качества Лекарственных Средств (ЦККЛС) часто говорят о существенных финансовых затратах на оснащение лабораторий. Очевидно, что каждую лабораторию в стране невозможно оснастить по полной схеме всем парком современных приборов. И, естественно, мы тоже делим оборудование на первостепенное, которое обязательно необходимо иметь в лабораториях (в соответствии с частотой использования тех или иных методов в НД), и то, которое стоит приобретать по мере необходимости. Возможно, целесообразно использовать схему специализации, когда отдельные ЦККЛС выполняют определённые высокотехнологичные испытания, например, с использованием тех же приборов, необходимых для оценки полиморфизма продукции, поставляемой на фармацевтический рынок. Существенную роль в этом должна сыграть государственная поддержка, особенно в части оснащения лабораторий, которые могли бы работать в соответствии с требованиями сети Официальных медицинских контрольных лабораторий (OMCL).

Литература

1. *Hilfiker R.* Polymorphism in pharmaceutical industry. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
2. *Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Полиморфизм лекарственных веществ. Кишинев: Штиинца. 1981; 239.
3. *Смехова И.Е., Молдавер Б.Л., Громова Э.Г.* Изучение влияния таутомерии на противовоспалительную активность бутаглионамида. Фармация. 1984; 6: 23—25.
4. *Акашклина Л. В., Буленков Т.И., Езерский М.Л.* Сравнительная оценка кристаллических форм стрептоцида. Научные труды. М.: 1983; XXI: 195—200.
5. *Barton J.H.* Reforming the patent system. Science. 2000; 287: 1933—1934.
6. *Ahr G., Voith B., Kuhlmann J.* Guidances related to bioavailability and bioequivalence: European industry perspective. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2000; 25: 25—27.

7. Ali A.A., Farouk A. Comparative studies on the bioavailability of ampicillin an—hydrate and trihydrate. *Int. J. Pharm.* 1981; 9: 3: 239—243.
8. Леонидов Н.Б., Успенская С.И., Гацура В.В. Физико—химические свойства леокаина и особенности его биологической активности в сравнительном аспекте с дикаином. *РХЖ.* 1997;16: 5: 53—60.
9. Майчук Ю.Ф., Щипанова А.И. Фармакодинамические характеристики тетракаина и его метастабильной модификации — леокаина как средств местной анестезии в офтальмологии. *Росс. Хим. Журн.* 1997; 16: 5: 61—63.
10. Леонидов Н.Б., Серезнев Н.Б., Успенская С.И. Исследование диффузионных свойств растворов полиморфных модификаций 6—метилурацила. *РХЖ.* 1997; 16: 5: 49—50.
11. Gu C.H., Young V., Grant D.J.W. Polymorph screening: Influence of solvents on the rate of solvent—mediated polymorphic transformation. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 1878—1890.
12. Brittain H.G. et al. Solid—state fluorescence studies of some polymorphs of diflunisal. *J. I. Pharm. Res.* 2005; 22: 6: 999—1006.
13. Решетова Е.Н., Горбунов А.А., Аснин Л.Д. Препаративное хроматографическое разделение энантиомеров ибупрофена на хиральной неподвижной фазе Whelk 01. *Химико—фармацевтический журнал.* 2012; 9: 47—51.
14. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеенко О.И. Использование оптических изомеров известных сердечно—сосудистых средств — путь к повышению их эффективности и переносимости. *Укр. кардіол. журн.* 2009; 4: 13—20.
15. Арсеньева К.Е. Применение амлодипина в кардиологической практике. *РМЖ.* 2009; 17 (8): 610—613.
16. Gurjar M. The future lies in chiral purity: A perspective. *J. Indian Med. Assoc.* 2007; 105 (4): 177—178.
17. Rabinow B.E. Nanosuspensions in drug delivery. *Nature Rev.* 2004; 3: 9: 785—796.
18. Glass B.D., Novak Cs., Brown M.E. The thermal and photostability of solid pharmaceuticals: A review *J. Therm. Anal. Cal.* 2004; II: 1013—1036.
19. Lennard M.S. Clinical pharmacology through the looking glass: reflections on the racemate vs enantiomer debate. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1991; 31: 623—625.
20. Lien A.N., He H., Pham—Huy C. Chiral Drugs: An Overview. *International Journal of Biomedical science.* 2006; 2: 2: 85—100.
21. Srinivas N., Barbhuiya R.H., Midha K.K. Enantiomeric drug development: issues, considerations and regulatory requirements. *J. Pharmacol. Sci.* 2000; 90: 1205—1215.
22. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): в 2 кн. М.: Высшая школа, 2001; 615.
23. ICH Guidance Q6A specification: Sptifications of new drug substances and products: Chemical substances. 1999.



Издательство ОКИ

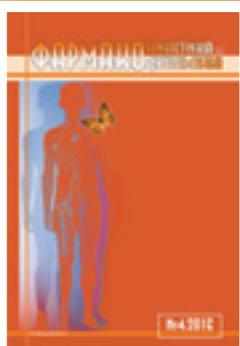
ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей,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

Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



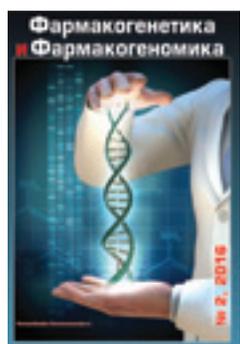
Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

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

