

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№2 2023

***Приглашаем Вас
принять участие в XVIII
международном научном конгрессе
«Рациональная фармакотерапия»,
который состоится***

***12-14 октября 2023 года в
Санкт-Петербурге.***



Конгресс «Рациональная фармакотерапия» - это ежегодный форум, главной целью которого является формирование клинико-фармакологического мышления у практикующих врачей различных специальностей.

За все годы проведения конгресса его посетило более 50 тысяч специалистов здравоохранения России от Калининграда до Владивостока, а также стран ближнего и дальнего зарубежья.

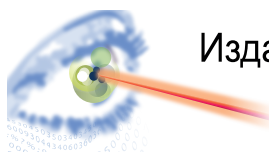
Различные формы участия объединены по секциям: гастроэнтерология, пульмонология, кардиология, неврология, психиатрия, клиническая фармакология, инфекционные болезни, редкие болезни, онкология, гематология, эндокринология, андрология и урология, акушерство и гинекология, дерматовенерология, эстетическая медицина и косметология, иммунология, педиатрия, гериатрия.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: РОО «Профессиональная медицинская Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Правительство Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

В конгрессе принимают участие ведущие спикеры, ученые и клиницисты РФ и зарубежных стран. Конгресс аккредитуются Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ.

Подробная информация об участии, программа и предварительная регистрация доступны на сайте **www.clinicpharm.ru**.

**№ 2
2023**



**Издательство
ОКИ**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С. К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д. Ю.**

Редколлегия:

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

Выпускающая группа:

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 00.05.2023
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Журнал выходит с 2001 г.

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

ISSN 2588-0519

Журнал включён в перечень ВАК

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

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.

Редакция не несёт ответственности за достоверность
информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-
Pharmacogenomics.ru
Patient-Oriented.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Пациентоориентированная медицина
и фармация

Web-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-OKi.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. 3

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек
с головными болями с использованием метода имитированного
(симулированного) пациента: практика взаимодействия
Решетько О. В., Гришин А. И. 4

Оценка качества фармацевтической помощи посетителям
аптек с головными болями с использованием метода
имитированного (симулированного) пациента: рекомендации
препаратов и фармацевтическое консультирование
Решетько О. В., Гришин А. И. 14

Потенциальные барьеры на пути к оптимальной приверженности
фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной
ишемической болезнью сердца
*Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнёва И. И., Ключев Д. А.,
Оваева А. О.* 26

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Риски выхода поправок к протоколам клинических
исследований в зависимости от года их проведения
Елескина А. А., Пятигорская Н. В., Филиппова О. В. 35

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономические аспекты фиксированных комбинаций
гиполипидемических препаратов у больных в группах риска
*Журавлёва М. В., Фролов М. Ю., Лучинин Е. А., Кокушкин К. А.,
Ларюшкина Е. Д., Каменева Т. Р., Кузнецова Е. В.* 42

Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии
в Российской Федерации: динамика за 12 лет
Касимова А. Р., Туфанова О. С., Колбин А. С. 53

Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9:
моделирование эффективности у пациентов, перенёвших
инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией
Игнатьева В. И., Концевая А. В., Драпкина О. М., Деркач Е. В. 59

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения препаратов
упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для системной
терапии пациентов с атопическим дерматитом среднетяжёлого
и тяжёлого течения
Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Ильина Н. И. 70

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Нейротоксичность в лечении болезни Паркинсона
Сирица Н. Я. 85



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S. K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A. S.

Scientific editor:
Belousov D. Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznakov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
Fitilev S. B.	Spassky A. A.
Frolov M. Yu.	Sychev D. A.
Gurevich K. G.	Verlan N. V.
Karpov O. I.	Volskay E. A.
Ketova G. G.	Zvartau E. E.
Krasilnikova A. V.	Zurdivina A. A.
Khokhlov A. L.	Yavelov I. S.
Krysanov I. S.	Yeliseyeva E. V.

Issuing group

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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

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

Signed in print: 00.05.2023
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyy pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: LLC "Publishing house OKI"
Published since 2001.

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

ISSN 2588-0519

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

You can subscribe via the "Agency 'Book-Service,'" or the catalog "Press of Russia" — **Index 45071**

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

Sites
PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Patient-Oriented.ru
PharmacoGenetics.ru
PharmacoGenomics.ru

Journals
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Antibiotics and Chemotherapy
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
Pharmacogenetics and
Pharmacogenomics

Web-portals
HealthEconomics.ru
Izdat-OKI.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches
using the simulated patient method: interaction practice
Reshetko OV, Grishin AI 4

Quality assessment of pharmaceutical care to patients with
headaches using the simulated patient method: drug
recommendations and pharmaceutical counseling
Reshetko OV, Grishin AI 14

Potential barriers towards optimal medication adherence
in out-patients with stable coronary artery disease
Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Ovaeva AO 26

CLINICAL TRIALS

Risks of clinical trial protocol amendments according to duration of the trial
Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV 35

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Economic aspects of the fixed combinations of lipid lowering
medicines in group risks patients
*Zhuravleva MV, Frolov MYu, Luchinin EA, Kokushkin KA,
Laryushkina ED, Kameneva TR, Kuznetsova EV* 42

Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation:
dynamics over 12 years
Kasimova AR, Tufanova OS, Kolbin AS 53

Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients
who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia
Ignatyeva VI, Kontsevaya AV, Drapkina OM, Derkach EV 59

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomical analysis of the use of drugs upadacitinib,
baricitinib and dupilumab for systemic therapy of patients
with moderate and severe atopic dermatitis
Zyryanov SK, Dyakov IN, Ilin NI 70

DRUG SAFETY

Neurotoxicity in the treatment of Parkinson's disease
Sirtsya NYa 85



Дорогие друзья!

20 мая во всём мире отмечается Международный день Клинических исследований.

В мае 1747 года военный хирург шотландец Джеймс Линд провёл на борту британского фрегата «Солсбери» в Бискайском заливе эксперимент, и это событие стало поворотным моментом в борьбе с цингой и первым клиническим исследованием в истории медицины.

В 1955 году на стене медицинского колледжа Эдинбургского университета появилась памятная доска, посвященная Джеймсу Линду (1716–1794) и трём его главным научным трудам: «Трактату о цинге» (1753), «О наиболее эффективных способах сохранения здоровья моряков» (1762) и «Болезням, встречающимся у европейцев в жарком климате» (1772). А в 2005 году в честь этого события European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) — некоммерческая организация, целью которой является содействие проведению международных клинических исследований в Европе учредила Международный день клинических исследований.

День клинических испытаний посвящён повышению осведомлённости о важности клинических исследований, о том, как они спасают жизни и насколько они важны для медицинской науки и практики.

Клинические исследования меняют мир, и именно благодаря им разработаны более эффективные методы лечения, ухода, диагностики и профилактики. Успехи и достижения, полученные в ходе невероятной работы, проделанной исследователями во всём мире по борьбе с пандемией, заслуживают особой благодарности.

В нашем журнале мы публикуем результаты самых разных клинических исследований. Это может быть и обзор международных многоцентровых клинических исследований, и результаты локальных проектов. Нам крайне интересны данные фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, результаты, полученные в исследованиях реальной клинической практики. Любые научные проекты, хорошо организованные и правильно спланированные, — это движение вперёд, получение новых сведений и углубление имеющихся знаний.

Желаю всем нам не останавливаться на своём исследовательском пути, достигать поставленных целей и решать новые задачи.

Ждём результаты ваших научных изысканий для публикации в нашем журнале.

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

Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: практика взаимодействия

© Решетько О. В., Гришин А. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. ВОЗ оценивает головные боли как глобальную мировую проблему. Россия занимает лидирующее место по распространённости первичных головных болей. Головные боли являются одной из самых частых причин обращения в аптеку в целях самолечения. Взаимодействие фармацевтического работника и посетителя аптеки с проблемой головной боли в целом определяет качество фармацевтической помощи. **Цель.** Изучить практику взаимодействия посетителя аптеки с проблемой головной боли и фармацевтического работника с использованием метода симулированного пациента. **Материалы и методы.** Обученные симулированные пациенты (женщины в возрасте 20, 40 и 58 лет) совершили в сумме 101 визит в аптеки. Запись диалога велась на диктофон, все особенности взаимодействия дополнительно фиксировались после визита. Впоследствии заполнялись специальные формы. Данные обрабатывались с помощью программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. **Результаты.** Среднее время взаимодействия составило $98,2 \pm 3,8$ секунды. Отмечена высокая частота спонтанных рекомендаций без предварительных вопросов (66,3%), малое число задаваемых вопросов ($0,84 \pm 0,1$). Данные показатели практически не зависели от различных факторов (типа аптеки, возраста фармацевта, возраста смоделированного пациента, наличия очереди и других). **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют низкий уровень взаимодействия между фармацевтами и посетителями с проблемой головной боли, а также низкую вовлечённость работников аптек в процесс оказания фармацевтической помощи, что негативно сказывается на её качестве: частые спонтанные рекомендации, короткие консультации и редкие вопросы. Подход к взаимодействию фармацевтического работника с посетителем с головной болью носит формальный характер и требует стандартизации.

Ключевые слова: головная боль; фармацевт; провизор; аптека; фармацевтическая помощь; имитированный пациент; симулированный пациент

Для цитирования: Решетько О. В., Гришин А. И. Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: практика взаимодействия. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):4–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-4-13>

Поступила: 31 марта 2023 г. **Принята:** 23 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: interaction practice

© Olga V. Reshetko, Anton I. Grishin

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Saratov, Russian Federation

Abstract. Relevance. WHO assesses headaches as a global world problem. Russia occupies a leading position in the prevalence of primary headaches. Headaches are one of the most common reasons for visiting a pharmacy for self-medication. The interaction of the pharmacist and the visitor with the headache problem in general determines the quality of pharmaceutical care. **Aim.** To assess the practice of the interaction between a patient with a headache and a pharmacist using the simulated patient method. **Materials and methods.** Trained simulated patients (women aged 20, 40 and 58 years) visited a total of 101 pharmacies. The dialogue was recorded on a voice recorder, all the features of the interaction were additionally recorded after the visit. Special forms were filled out based on the information received. The data was processed using Microsoft Excel 2010 and STATISTICA 10.0. **Results.** The average interaction time was 98.2 ± 3.8 seconds. There was a high frequency of spontaneous recommendations without preliminary questions (66.3%), a small number of questions asked (0.84 ± 0.1). These indicators practically did not depend on various factors (type of pharmacy organization, age of the pharmacist, age of the simulated patient, the presence of a queue, and others). **Conclusion.** The results of the study demonstrate a low level of interaction between pharmacists and visitors with a headache, as well as a practical absence of involvement in the process of providing pharmaceutical care, which negatively affects its quality: frequent spontaneous recommendations, short consultations and rare questions. The approach to the interaction of pharmacists with visitors with headaches is formal and requires standardization.

Keywords: headache; pharmacist; pharmacy; pharmaceutical care; simulated patient

For citation: Reshetko OV, Grishin AI. Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: interaction practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(2):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-4-13>

Received: March 23, 2023. **Accepted:** April 23, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

Практика клинической фармации и «госпитальных фармацевтов», которая заложила основы понятия «фармацевтическая помощь», встречается в основном в зарубежных странах. Существующие определения термина «фармацевтическая помощь» (ФП) рассматривают её, главным образом, как особое взаимодействие между врачом, пациентом и фармацевтическим работником [1, 2]. Поскольку в России фармацевты при лечебно-профилактических учреждениях не взаимодействуют с пациентами, а взаимодействие с врачами не связано с лечением пациентов, фармацевтическая помощь в России преимущественно рассматривает этап посещения пациентом аптечной организации.

Головная боль (ГБ) является одной из самых частых причин обращения в аптеку в целях самолечения [7]. Это также обусловливается высокой распространённостью головных болей в России и в мире [3–6, 11]. Зачастую потребности пациентов с цефалгиями удовлетворяются не полностью, несмотря на наличие многочисленных вариантов лечения и руководств по надлежащему лечению головной боли [8–10].

Исследования по фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями отмечают значимую роль взаимодействия фармацевтических работников (ФР) с пациентами, в частности роль расширенных консультаций и детального общения, что может в конечном итоге улучшать качество жизни. Кроме того, правильные вопросы могут помочь ФР первично предположить некоторые типы ГБ и отправить пациента к врачу [12].

Таким образом, взаимодействие фармацевтического работника и посетителя аптеки с проблемой головной боли в целом будет определять качество фармацевтической помощи.

Цель / Aim

На основании исследования с использованием методологии симулированного пациента оценить эффективность взаимодействия фармацевтических работников с посетителями аптек с проблемой головной боли.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование, основанное на методологии моделирования пациента (SPM, Simulated Patient Methodology), проводилось с октября 2022 года по январь 2023 года и содержало элементы как фармакоэпидемиологического, так и маркетингового исследования. Дизайн исследования был разработан на основании аналогичных методик, использовавшихся в зарубежных исследованиях, с учётом особенностей фармацевтической практики в России и изучаемых аспектов [12, 13].

В открытых источниках отсутствуют данные о количестве аптечных организаций (АО) в г. Саратове, размер генеральной совокупности был определён на основании картографического анализа (650 АО). Расчёт объёма выборки АО проводился по формуле:

$$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N), \text{ где}$$

n — объём выборки;

Δ — величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надёжных результатов);

N — объём генеральной совокупности.

Минимальный размер выборки составил 86 аптек. 101 АО была включена в исследование, что позволяет обеспечить величину ошибки в 0,09.

Выбирались АО в разных районах города. Исследовались АО, относящиеся к максимально разным сетям или организационно-правовым формам. Отбор аптек был смешанным. Сначала неслучайным образом внутри района обязательно отбирались АО, имеющие малое число торговых точек (ИП или ООО с малым или единичным количеством торговых точек, ввиду того что число таких организаций невелико). Оставшиеся аптеки внутри каждого района отбирались случайным образом. Внутри района отбиралось не более 1 АО, принадлежащей к одной сети.

Три смоделированных пациента (СП) (женщины в возрасте 20, 40 и 58 лет) были отобраны из знакомых исследователя и посетили 31, 34 и 36 аптек соответственно. Все они имели опыт работы в сфере фармацевтики и/или фармацевтическое образова-

ние. Имитированные пациенты посещали аптеки вне района своего проживания, а в случае, если ФР оказался бы их знакомым, визит должен был прекратиться. СП посещали АО самостоятельно, в отсутствие исследователя (чтобы исключить любое влияние исследователя). Исследователь обеспечивал перемещение СП от аптеки к аптеке.

Предварительно СП получили для изучения документ, в котором была приведена информация о методах и целях исследования, моделях поведения, сценарии, правилах подхода. Элементы сценария приведены в таблице 1. СП предоставляли информацию только в том случае, если им задали соответствующий вопрос. Основной целью данной части исследования являлась оценка самого процесса взаимодействия с ФР: структура и число задаваемых вопросов по головной боли и опыту приёма препаратов, время взаимодействия между ФР и СП, факты спонтанных рекомендаций препаратов, а также вы-

явление какого-либо влияния на данные элементы взаимодействия ряда факторов: возраста ФР и СП, типа АО, наличия очереди, времени суток, дня недели и иных особенностей.

Перед посещением аптек исследователем проводился инструктаж. Впоследствии проводилось пилотное посещение в целях оценки уровня подготовленности СП, которое не включалось в исследование. Все визиты записывались на аудио, чтобы не полагаться исключительно на когнитивные процессы человека. Диалоги впоследствии прослушивались, данные заносились в специальный чек-лист (Google-формы) для последующей обработки. СП сразу после визита отмечал должность ФР (если это было возможно), пол, приблизительный возраст, а также число других посетителей в очереди до и после СП. Сразу после визита аудиозапись прослушивалась на предмет брака; все детали уточнялись и фиксировались на месте.

Таблица 1

Элементы сценария

Table 1

Script Elements

Возможный вопрос	Ответ
Для кого приобретаете препарат?	Для себя
С чем связана боль?	Не знаю. Возможно, стресс, работа
Простудного характера?	Нет
Была ли травма головы?	Нет
Если вдруг спросит, где работает:	Импровизируйте. Не называйте реальное место работы
Может, что-то съели? Погода? Алкоголь? Иное?	Нет
Была ли головная боль раньше?	Может быть, раз в месяц
Что-то принимали раньше?	Импровизируйте либо назовите цитрамон/парацетамол
Принимали ли вы... (любой препарат, кроме цитрамона/парацетамола)	Вроде нет
Помогало?	Когда как
Как/где болит? / Может, спазм?	Сценарий «возможная мигрень» Вы не можете понять, как отличить спазм. Ответьте, что болит с одной стороны головы и пульсирует
Сильно болит?	Терпимо
Иные симптомы есть?	Сегодня нет, но иногда со зрением проблемы (мушки)
Тошнота?	Сегодня нет, но раньше бывало
Усиливается при физ. нагрузке?	Немного
Может, мигрень? (На основании характеристик боли)	Не знаю
Долго болит?	С самого утра
Были ли у врача?	Нет
Беременность?	Нет
Какие-либо сопутствующие заболевания / Аллергия?	Вроде нет
Может, давление? / Давит виски?	Давления нет. Просто болит голова / Нет

Для обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для описания количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$. Достоверность различия между средними значениями определялась с помощью t -критерия ($p=0,05$); если требовалось сравнить более двух средних значений, использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для определения наличия/отсутствия линейной взаимосвязи между количественными переменными рассчитывался линейный коэффициент корреляции. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат). Установленный уровень статистической значимости принимался не менее 95% при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Общая характеристика визитов, АО и ФР

В ходе исследования был совершён 101 визит. СП действовал по единственному сценарию «возможная мигрень».

Подавляющее большинство ФР — женщины (98,0%), мужчины встречались крайне редко (2,0%). В половине случаев (47,5%) должность идентифицировать не удалось, чаще всего ввиду отсутствия бейджа, в единичных случаях бейдж был, но содержал только имя или не был читаем из-за волос, элементов одежды и т. д. В остальных (52,5%) визитах встречались фармацевты (44,6% от всех визитов), крайне редко отмечались провизоры, заведующие аптеками и консультанты (4,0%; 3,0% и 0,9% соответственно). Ввиду этого дальнейшее сравнение поведения ФР по признакам пола и должности являлось нецелесообразным.

Возраст определялся СП визуально в диапазонах (табл. 2), а также с приблизительной точностью до количества примерных полных лет. Средний возраст на основании визуальной оценки СП составил $36,3 \pm 12,4 \pm 1,2$ года.

АО посещались в вечернее (55,5%) время (с 16 до 21) или в дневное и утреннее время с 10 до 16 (44,5%) в будние (66,3%) или выходные дни (33,7%). Большая часть аптечных организаций — крупные сети (61,4%), имеющие свыше 10 точек. Небольшие сети занимают около четверти от числа исследованных организаций (27,7%). Аптечные организации, представленные одной или двумя точками (10,9%),

были представлены ИП, ООО с малым количеством точек или даже аптечными сетями, имеющими в Саратове всего одну точку.

Таблица 2

Распределение фармацевтических работников по возрасту

Table 2

Distribution of pharmaceutical workers by age

Возраст, лет (диапазон)	Фармацевтических работников	
	n	%
18–30	34	33,7
30–40	24	23,8
40–50	23	22,8
50–60	14	13,8
Старше 60	6	5,9

В большинстве АО работала лишь одна касса (86,1%), реже встречались АО с двумя работающими кассами (11,9%) или аптеки с более чем двумя работающими кассами (2,0%).

В большинстве визитов очереди перед СП не было (64,4%). В остальных случаях очередь состояла из одного, двух или более посетителей (35,6%). Очереди в большинстве визитов не было и после СП (72,3%), а в остальных случаях (27,7%) очередь состояла также из одного, двух или более посетителей. На основании количества человек в очереди до и после СП определялась проходимость аптеки в момент посещения (сумма людей в очереди до и после СП). В 56 АО (55,4%) не было людей ни до, ни после СП, в 22 АО был один человек (до или после, 21,8%), в 23 аптеках было 2 и более посетителей (до, после СП или в сумме, 22,8%). Суммарное количество посетителей в очереди было выше в вечернее время (после 16 часов, t -критерий = 2,19 при t -критическом 1,987; $p < 0,05$) и не зависело от дня недели.

Начало взаимодействия АО и ФР

СП начинал диалог с ФР с определённой фразы. Вводные фразы СП были разделены на две категории. Первая категория включала запрос на рекомендацию и ассортимент ($n=34$): «Порекомендуйте что-нибудь от ГБ», «А что у вас есть от ГБ?», «Что вы можете порекомендовать от ГБ?». Вторая носила более нейтральный характер ($n=67$): «Дайте что-нибудь от ГБ», «От головы что-нибудь». Достоверной связи между категорией фразы и изучаемыми параметрами консультирования (средним временем

взаимодействия, количеством задаваемых вопросов, фактами спонтанной рекомендации) выявлено не было.

В большинстве случаев (66,3%) имела место т. н. спонтанная рекомендация препаратов без каких-либо предварительно заданных вопросов по ГБ, симптомам, опыту приёма препаратов и т. д. Факт спонтанной рекомендации не зависел от возраста ФР, типа АО, дня недели, времени суток, наличия очереди, однако чаще встречался в случае СП — женщины 40 лет ($\chi^2 = 6,395$; $\chi^2_{\text{крит}} = 5,991$; $p < 0,05$). В остальных случаях (33,7%) перед рекомендацией препаратов задавались вопросы.

Время взаимодействия СП и ФР (время консультирования)

Время взаимодействия СП с ФР определялось как время с момента приветствия до момента проби-тия чека и/или прозвучавшего обращения при прощании (до свидания, всего хорошего и т. д.). Среднее время составило $98,2 \pm 38,4 \pm 3,8$ секунды, максимальное — 220 секунд (3 минуты 40 секунд), минимальное — 35 секунд. Различий в средней продолжительности взаимодействия в зависимости от возрастной группы ФР не наблюдалось. Среднее время взаимодействия было достоверно больше в будние дни (t-критерий = 3,1 при t-критическом 1,987; $p < 0,01$). Время взаимодействия не зависело от типа сети, вре-

мени суток, наличия или отсутствия очереди. Консультирование СП — женщины 40 лет было короче, нежели консультирование женщины 58 лет (t-критерий = 2,7 при t-критическом 1,995; $p < 0,01$). Иных достоверных различий в длительности консультирования разных СП выявлено не было.

Количество и структура задаваемых вопросов

Какие-либо вопросы задавались лишь в половине всех визитов (51 визит, 50,5%, табл. 3). Среднее число задаваемых вопросов было крайне мало ($0,84 \pm 1,06 \pm 0,10$). Максимальное число вопросов, заданное за 1 визит, — 5. В 17 визитах вопросы задавались уже после факта спонтанной рекомендации, в 34 визитах — сначала задавались вопросы, затем рекомендовались препараты.

В тех визитах, где имела место спонтанная рекомендация ($n=67$), вопросов задавалось меньше, чем в случаях, когда они задавались перед рекомендацией ($n=34$) каких-либо препаратов (t-критерий = 7,23 при t-критическом 1,987; $p < 0,0001$). Не было установлено достоверных различий в среднем количестве заданных вопросов разным СП, в разные дни недели и разное время суток и в АО разного типа. Показатель среднего количества заданных вопросов у молодых фармацевтических работников (18–30 лет) был меньше, чем у остальных работников старше 30 лет (t-критерий = 2,37 при t-критическом 1,987; $p < 0,05$).

Таблица 3

Структура задаваемых вопросов в зависимости от факта спонтанной рекомендации, а также во всех визитах

Table 3

The structure of the questions asked depends on the fact of spontaneous recommendation, as well as in all visits

Вопрос	После спонтанной рекомендации (n=17)		Перед рекомендациями препаратов (n=34)		Во всех случаях (n=101)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Для кого	1	5,9	9	26,5	10	9,9
Локализация боли, характер, симптомы	2	11,7	4	11,8	6	5,9
Интенсивность боли	2	11,7	5	14,7	7	6,9
Вопросы по причинам боли	1	5,9	8	23,5	9	8,9
Предположения по причинам боли	12	70,6	18	53,0	30	29,7
Опыт приёма ЛП	6	35,3	12	35,3	18	17,8
Длительность боли	0	0	1	2,9	1	0,9
Была ли боль раньше	0	0	2	5,9	2	1,9
Сопутствующие заболевания	0	0	1	2,9	1	0,9
Опыт посещения врача / рекомендация посетить врача	0	0	0	0	0	0

Среди задаваемых вопросов и/или выдвигаемых предположений чаще всего озвучивались предположения по причине боли (29,7%) и вопросы по опыту приёма препаратов (17,8%). Предположениями по причине боли считались заданные с вопросительной интонацией конструкции, содержащие озвученную предполагаемую причину боли, целью которых было выяснение влияния данной причины на ГБ у СП. Чуть реже задавались вопросы о человеке, для которого приобретается препарат (9,9%), причинах (8,9%) и интенсивности боли (6,9%). Вопросами по причине боли считались заданные с вопросительной интонацией конструкции, целью которых было выяснение причин боли у СП без озвучивания самой причины. Практически в единичных случаях задавались иные вопросы, ни разу не были озвучены информация о необходимости посещения врача или вопрос, касающийся опыта посещения врача ра-

нее. Вопросы по локализации и характеру боли были заданы на шести визитах, однако это не привело к предположению фармацевтическим работником мигрени и т. н. раскрытию сценария. Структура задаваемых вопросов отражена в таблице 3. Между количеством заданных вопросов и временем взаимодействия связи не было ($r=0,255$). Вопросы и предположения по причине боли чаще упоминались в визитах с фармацевтическими работниками старше 40 лет ($\chi^2 = 8,405$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$; $p<0,05$).

Среди предположений по ГБ озвучивались высокое АД (26,7%) или предположение простудного характера (3,0%), однократно предположены влияние погоды или повышенная температура тела.

В ходе взаимодействия были отмечены и другие аспекты (рис. 1). Частое упоминание в визитах программы лояльности не влияло на время взаимодействия.



Рис. 1. Частота отмечаемых особенностей взаимодействия
Fig. 1. Frequency of observed interaction features

Обсуждение результатов / Discussion

Фармацевтические работники играют важную роль в контроле за самолечением, обеспечении безопасного использования лекарств и выявлении проблем, связанных с использованием ЛП, также именно они могут дать объективную оценку тому, нуждается ли пациент в дальнейшей диагностике и оценке медицинским специалистом [8–10].

Метод моделирования пациента является полезным и объективным инструментом для оценки профессиональной деятельности. Подобные исследования (в рамках изучения фармацевтической помощи

при головных болях) проводились в Таиланде, Словении, Бразилии и других странах [12].

Наибольшая корреляция данных проведённого исследования наблюдается с результатами исследования в Иордании: длительность консультирования там составляла около двух минут, а фармацевты не носили бейджи и в большинстве случаев не спрашивали о симптомах, а сразу рекомендовали препарат [14]. Спонтанные рекомендации отмечались и в других исследованиях по иным сценариям.

Время консультирования СП, учитывая время, затраченное на непосредственный отпуск препарата через кассу и расчёты, оценивается как короткое.

Длительность взаимодействия не зависела от большинства исследуемых факторов, однако была достоверно выше в будние дни. Возможно, это может иметь связь с особенностями восприятия фармацевтами классических «пятидневных» выходных дней (суббота, воскресенье) при графиках работы, отличающихся от пятидневных. Более короткие консультации СП — женщины 40 лет (в сравнении с женщиной 58 лет), а также более частые спонтанные рекомендации в случае женщины 40 лет, с одной стороны, могли быть связаны с внешним видом СП, голосом, интонацией, поведением и иными характеристиками, с другой — осторожностью в рекомендации людям старшего и младшего возраста в сравнении с людьми средних лет. Иных отличий в особенностях консультирования разных СП выявлено не было.

Частые спонтанные рекомендации, редкие вопросы по ГБ и симптомам, которые также мало зависели от различных исследуемых факторов, свидетельствуют о низкой вовлечённости ФР в проблему ГБ, что может быть связано с недостаточностью знаний у фармацевтических работников, а также с восприятием ГБ как рутинной проблемы, которая может решиться приёмом одной таблетки, а не как заболевания, которое может требовать обращения к врачу, иметь хронические формы и снижать качество жизни. Фармацевтические работники младше 30 лет задавали вопросов меньше, чем все остальные ФР старше 30, а ФР старше 40 лет чаще предполагали причины боли и/или задавали вопросы по причинам боли. Вероятно, большой опыт работы, обычно коррелирующий с возрастом ФР, положительно отражается на качестве взаимодействия.

Некоторые особенности взаимодействия могут косвенно воздействовать на качество фармацевтической помощи. Так, отсутствие бейджа у ФР может снизить доверие и лояльность у посетителя аптеки. Несмотря на то что обязанность носить бейдж не закреплена законодательно (лишь может быть отражена в локальных документах АО), наличие бейджа может положительно влиять на взаимодействие с посетителем и способствовать коммуникации.

Однократно был отпущен препарат с истекающим сроком годности (менее трёх месяцев) без предварительного предупреждения об этом. Исходя из п. 2. ст. 472 ГК РФ, продавец обязан передать покупателю с таким расчётом, чтобы он мог быть использован по назначению до истечения срока годности, соответственно, лекарственного препарата должно хватить на курс лечения, а законодательно закреплённой обязанности предупреждать покупателя об ограниченном сроке годности препарата нет.

В случае приобретения анальгетиков, когда курсы короткие либо приём может ограничиться одной таблеткой, покупатель может рассчитывать на хранение препарата на возможные последующие случаи. Внутренние стандарты аптеки должны иметь указание на предупреждение об отпуске препарата с истекающим сроком годности во избежание возможных конфликтных ситуаций.

Целлофановый пакет, который оказывался в чеке в некоторых визитах, был характерен для одной сети аптек и связан с показателем наполняемости чека (количество позиций в чеке на одну покупку). Такое требование к данному показателю выдвигается многими аптечными сетями. Пакет не влиял на итоговую стоимость покупки ввиду проведения скидок и снижения стоимости препарата на сумму стоимости пакета. Однако такие действия могут вызывать вопросы и недоверие со стороны посетителей.

Наполняемость чека, средний чек (сумма средней покупки), а также комплексные продажи являются центральными понятиями в технологиях продаж в розничном сегменте фармацевтического бизнеса. Современные бизнес-организации в фармации ориентированы на повышение цены покупки и количества наименований продукции, входящих в неё [15]. Требования к показателю наполняемости чека, а также, вероятно, к показателю среднего чека частично определяют факт дополнительных рекомендаций акционных товаров, гематогена или аскорбинки, а также питьевой воды. В данном исследовании в визитах не уточнялось, какие именно акционные товары предлагаются. В целом уместность подобных рекомендаций неоднозначна. С одной стороны, вполне уместны рекомендации и дополнительные продажи, связанные именно с проблемой ГБ и приёмом препаратов: в данном случае предложение питьевой воды, а рекомендации не связанных с проблемой ГБ акционных товаров аптечного ассортимента или биологически активных добавок кажутся нерациональными. С другой стороны, а именно с точки зрения маркетинга и продаж и рассмотрения АО в современных реалиях как организации коммерческой, любые допродажи могут быть уместны: может оказаться, что посетитель использует что-либо из акционных товаров либо имеет высокую приверженность и/или лояльность к биологически активным добавкам, и такое предложение будет ему интересно.

Возможность дополнительных рекомендаций должна оцениваться ФР в каждом отдельном случае. Например, рекомендовать бутылку воды допустимо практически в каждом визите с ГБ, однако ФР

должен принимать решение о такой рекомендации на основании характеристик посетителя. На основании тех же характеристик должна оцениваться возможность иных дополнительных рекомендаций. Биологически активные добавки и товары собственной торговой марки не должны рекомендоваться беспорядочно. Многие исследования рассматривают возможность использования органических солей магния в профилактике и дополнительной терапии ГБ [16]. Среди нутрицевтиков также отмечается роль витамина D, рибофлавина, коэнзима Q10 и мелатонина. Однако нутрицевтическая терапия имеет ограниченные доказательства эффективности высокого уровня, но, учитывая потенциальную пользу и в целом отличную переносимость, такая терапия может рассматриваться в определённых популяциях пациентов с учётом их клинических характеристик, личных убеждений и предпочтений [17]. Следовательно, если дополнительные продажи являются требованием, необходимостью либо обязанностью ФР предложить что-либо к основной покупке продиктована какими-либо стандартами, то даже такие рекомендации и дополнительные продажи должны быть рациональными.

Таким образом, по результатам проведённого исследования можно выделить несколько главных принципов взаимодействия с посетителем с ГБ в случае запроса на консультирование и/или препарат, которые должны соблюдаться:

1. Препарат никогда не должен рекомендоваться по запросу типа «дайте что-нибудь от головной боли» без дополнительно заданных вопросов посетителю, поскольку несколько названных и, возможно, незнакомых ТН не дадут никакой информации посетителю без медицинского или фармацевтического образования. Вопросы должны касаться нескольких аспектов, связанных с ГБ (табл. 4). При невозможности озвучить максимально все вопросы (например, если посетитель просто хочет приобрести препарат и уйти), можно ограничиться наиболее важными вопросами (для кого приобретается препарат и характеристики боли).

Акцент на необходимости вызова или посещения врача должен ставиться всегда, как — в зависимости от ситуации. В случае, если речь идёт о предполагаемой ГБН или иных видах ГБ, не требующих экстренной медицинской помощи, должна звучать фраза: «при отсутствии эффекта и/или появлении нежелательных эффектов стоит обратиться к врачу». В ситуациях, когда фармацевтический работник отмечает, например, т. н. сигналы опасности ГБ или когда ГБ наблюдается у ребёнка, направление к врачу должно быть главным результатом взаимодействия. В иных случаях, например, если предполагается мигрень, не диагностированная ранее; боль после травмы головы и т. д. — и направление к врачу, и рекомендация препарата будут определять результат фармацевтической помощи.

Таблица 4

Главные элементы взаимодействия посетителя с проблемой головной боли и фармацевтического работника

Table 4

The main elements of interaction between a visitor with a headache problem and a pharmaceutical worker

Вопросы и озвучиваемые аспекты	Обоснование необходимости
Для кого приобретается препарат	Выявление характеристик человека с ГБ (взрослый, пожилой, ребёнок и т. д.) для определения дальнейшей линии взаимодействия
Предположения и вопросы по причине боли	Необходимы для понимания происхождения боли, первоначального теоретического отнесения её к первичным или вторичным, дальнейшего направления к врачу и возможной рекомендации препарата
Клинические особенности ГБ	Необходимы для выявления наличия/отсутствия сигналов опасности ГБ и направления к врачу, предположения мигрени, ГБН или иных видов ГБ, возможной рекомендации препарата
Приём препаратов от ГБ ранее и посещение врача	Необходимы для определения опыта использования препаратов, опыта столкновения с ГБ, определения наличия или категории риска ЛИГБ, необходимости направления к врачу и возможной рекомендации препарата

2. Если посетитель просит препарат и/или консультацию не для себя, необходимо выяснить максимально возможную информацию о человеке с ГБ и о характере ГБ. Взаимодействие должно осуществляться согласно всем вышеуказанным принципам и исходя из количества полученной информации.

3. Руководителям аптечных организаций необходимо улучшать и обновлять общие и частные стандарты или правила консультирования в целях более эффективного взаимодействия ФР с посетителями аптек, повышения лояльности посетителей, избежания конфликтных ситуаций.

Заключение / Conclusion

Результаты данного исследования, в частности выявленные особенности взаимодействия фармацевтических работников и смоделированных пациентов, демонстрируют низкий уровень данного взаимодействия, практическое отсутствие вовлечённости фармацевтических работников в процесс оказа-

ния фармацевтической помощи и, как следствие, её низкое качество, о чём свидетельствуют спонтанные рекомендации, короткие консультации и редкие вопросы. Подход к взаимодействию ФР с посетителем с ГБ и консультированию носит формальный характер и требует стандартизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Гришин А. И. — написание текста, редактирование; Решетько О. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Grishin AI — writing the text, editing; Reshetko OV — writing the text, editing, final approval of the manuscript.

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN-код: 7569-7915

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Гришин Антон Игоревич

e-mail: antonkesh@yandex.ru

провизор ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Reshetko

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN code: 7569-7915

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Anton I. Grishin

e-mail: antonkesh@yandex.ru

Pharmacist, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Список литературы / References

1. Дрёмова Н. Б., Коржавых Э. А., Литвинова Т. М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. *Фармация*. 2005;(2):37–45. [Dryomova NB, Korzhavyh EA, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. *Far-maciya*. 2005;(2):37–45. (In Russ.)].
2. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, et al. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014 Jun;36(3):544–55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Mathalikov R, et al. The burden of headache in Russia: validation of the diagnostic questionnaire in a population-based sample. *Eur. J. Neurol.* 2011 Mar;18(3):454–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03177.x
4. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health-

care for headache is urgently needed. *Eur. J. Neurol.* 2014 May;21(5):758–65. doi: 10.1111/ene.12380

5. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Tsypushkina TS et al. Prevalence of headache disorders diagnosed according ICHD-3beta in three different social settings. *Eur. J. Neurol.* 2014;36(6):113–4. doi: 10.1177/0333102415596442

6. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev D, Olesen J. Prevalence of primary headache disorders diagnosed according to ICHD-3 beta in three different social groups. *Cephalalgia*. 2016 May;36(6):579–88. doi: 10.1177/0333102415596442

7. Mamo S, Ayele Y, Dechasa M. Self-Medication Practices among Community of Harar City and Its Surroundings, Eastern Ethiopia. *J. Pharm. (Cairo)*. 2018 Jul 25;2018:2757108. doi: 10.1155/2018/2757108

8. Gavazova EZ, Grekova-Kafalova DD. Pharmaceutical care for patients with headache. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2022 Jun 30;64(3):373–9. doi: 10.3897/folmed.64.e63095

9. Naito Y, Ishii M, Kawana K, Sakairi Y, Shimizu S, Kiuchi Y. [Role of pharmacists in a community pharmacy for self-medication of patients with headache]. *Yakugaku Zasshi*. 2009 Jun;129(6):735–40. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.129.735
10. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J. Headache Pain*. 2019 May 21;20(1):57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2
11. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения «Головные боли», 2016. [Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya. Informacionnyj byulleten' Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya "Golovnye boli", 2016. (In Russ.)]. Доступ по: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/headache-disorders>. Ссылка активна на 14.02.2023.
12. Решетько О. В., Гришин А. И. Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований. *Клин. фармакол. тер.* 2022;31(3):47–52. [Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;31(3):47–52. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-47-52
13. Björnsdóttir I, Granas AG, Bradley A, Norris P. A systematic review of the use of simulated patient methodology in pharmacy practice research from 2006 to 2016. *Int. J. Pharm. Pract.* 2020 Feb;28(1):13–25. doi: 10.1111/ijpp.12570
14. Hammad EA, Elayeh E, Tubeileh R, Watson M, Wazaify M. A simulated patient study assessing over the counter supply and counseling in Jordan: responding to headache complaints. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018 Oct;40(5):982–6. doi: 10.1007/s11096-018-0679-8
15. Кузина Н. В. Ценность и цена: экономические и этические аспекты современного фармбизнеса (аптечный сегмент). *Наука Красноярья*. 2016;2(25):202–25. [Kuzina NV. Value and price: economic and ethical aspects of modern pharmaceutical business (retail segment). *Krasnoyarsk Science*. 2016;2(25):202–25. (In Russ.)]. doi: 10.12731/2070-7568-2016-2-202-225
16. Maier JA, Pickering G, Giacomoni E, Cazzaniga A, Pellegrino P. Headaches and Magnesium: Mechanisms, Bioavailability, Therapeutic Efficacy and Potential Advantage of Magnesium Pidolate. *Nutrients*. 2020 Aug 31;12(9):2660. doi: 10.3390/nu12092660
17. Barmherzig R, Rajapakse T. Nutraceuticals and Behavioral Therapy for Headache. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021 May 10;21(7):33. doi: 10.1007/s11910-021-01120-3

Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: рекомендации препаратов и фармацевтическое консультирование

© Решетько О. В., Гришин А. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Головные боли являются одной из самых важных проблем здравоохранения как в России, так и во всём мире, а также одной из самых частых причин обращения в аптеку в целях самолечения ввиду доступности безрецептурных препаратов. Фармацевтические работники играют важную роль в контроле за самолечением, а рациональность рекомендаций препаратов определяет качество фармацевтической помощи. **Цель.** Оценить рациональность рекомендаций препаратов посетителю с проблемой головной боли и фармацевтическое консультирование по препаратам с использованием метода симулированного пациента. **Материалы и методы.** Обученные симулированные пациенты (женщины в возрасте 20, 40 и 58 лет) совершили в сумме 101 визит в аптеки. Запись диалога велась на диктофон, все особенности взаимодействия дополнительно фиксировались после визита. Впоследствии заполнялись специальные формы. Данные обрабатывались с помощью программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. **Результаты.** Выявлена высокая частота спонтанных рекомендаций без предварительных вопросов (66,3%), встречались случаи рекомендации (14,9%) и отпуска рецептурных препаратов (5,0%), частые рекомендации комбинированных лекарственных препаратов (ЛП) (91,0%). Чаще всего рекомендовались торговые наименования (ТН) Пенталгин (46,5%) и Нурофен (42,6%), международное непатентованное наименование (МНН) Ибупрофен (47,5%). Комбинированные анальгетики составили большую часть от всех покупок (72,0%), ни разу не была озвучена информация по длительности применения и о необходимости обращения к врачу. **Заключение.** Рекомендации фармацевтических работников в большинстве случаев нерациональны, сосредоточены на лекарственном препарате как на продукте и иногда небезопасны, а консультирование практически отсутствует. Улучшение качества фармацевтической помощи на данном этапе должно включать разработку стандартов по рекомендациям препаратов и адекватному консультированию.

Ключевые слова: головная боль; фармацевт; провизор; аптека; фармацевтическая помощь; имитированный пациент; симулированный пациент

Для цитирования: Решетько О. В., Гришин А. И. Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: рекомендации препаратов и фармацевтическое консультирование. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):14–25. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-14-25>

Поступила: 31 марта 2023 г. **Принята:** 24 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: drug recommendations and pharmaceutical counseling

© Olga V. Reshetko, Anton I. Gris

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

Abstract. Relevance. Headaches are one of the most important health problems both in Russia and around the world, as well as one of the most common reasons for self-treatment in a pharmacy due to the availability of over-the-counter drugs. Pharmaceutical workers play an important role in the control of self-medication, and the rationality of drug recommendations determines the quality of pharmaceutical care. **Aim.** To assess the rationality of drug recommendations for a patient with a headache and pharmaceutical drug counseling using the simulated patient method. **Materials and methods.** Trained simulated patients (women aged 20, 40 and 58 years) visited a total of 101 pharmacies. The dialogue was recorded on a voice recorder, all the features of the interaction were additionally recorded after the visit. Special forms were filled out based on the information received. The data was processed using Microsoft Excel 2010 and STATISTICA 10.0. **Results.** There was a high frequency of spontaneous recommendations without preliminary questions (66.3%), recommendations (14.9%) and dispensing of prescription drugs (5.0%), frequent recommendations of combined drugs (91.0%). Trade name Pentalgin (46.5%) and trade name Nurofen (42.6%),

INN Ibuprofen (47.5%) were the most recommended. Combination analgesics were purchased in most of the visits (72.0%), information on the duration of use of the drug and the need to visit a doctor was never provided. **Conclusion.** Pharmacists' recommendations are in most cases irrational, focused on the drug as a product and sometimes unsafe, and counseling is practically non-existent. Improving the quality of pharmaceutical care at this stage should include the development of standards for drug recommendations and adequate counseling.

Keywords: headache; pharmacist; pharmacy; pharmaceutical care; simulated patient

For citation: Reshetko OV, Grishin AI. Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: drug recommendations and pharmaceutical counseling. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):14–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-14-25>

Received: March 23, 2023. **Accepted:** April 24, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

Термин «фармацевтическая помощь» был впервые введён Charles D Hepler. Было отмечено, что в аптеках должны существовать отношения, подобные медицинскому или сестринскому уходу, при этом акцентировалось внимание на роли фармацевтов в заботе о пациентах и ответственности за результаты назначенной терапии [1]. Позднее содержание термина дополнялось, адаптировалось для России, однако главная идея оставалась прежней [2–3].

Учитывая высокую распространённость головных болей (ГБ) [4–8, 11], а также распространённость их самолечения ввиду доступности большого числа безрецептурных препаратов [10], часть обязанностей клинического фармаколога, а именно рекомендации препаратов и ответственность за эффективность терапии, переходит к фармацевтическому работнику, который использует свои знания при взаимодействии с пациентом в аптеке.

Таким образом, в случае принятия пациентом, страдающим от ГБ, решения о самолечении и посещении аптечной организации, фармацевтический работник является одной из главных детерминант фармацевтической помощи.

Цель / Aim

На основании исследования с использованием методологии симулированного пациента оценить рациональность рекомендаций препаратов и фармацевтическое консультирование посетителю аптеки с головной болью.

Материалы и методы / Material and methods

Исследование, основанное на методологии моделирования пациента (SPM, Simulated Patient Methodology), проводилось с октября 2022 года по январь 2023 года и содержало элементы как фар-

макоэпидемиологического, так и маркетингового исследования. Дизайн исследования был разработан на основании аналогичных методик, использовавшихся в зарубежных исследованиях, с учётом особенностей фармацевтической практики в России, а также с учётом изучаемых аспектов [12, 13]. В открытых источниках отсутствуют данные о количестве аптечных организаций (АО) в г. Саратове, размер генеральной совокупности был определён на основании картографического анализа (650 АО). Расчёт объёма выборки АО проводился по формуле:

$$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N), \text{ где}$$

n — объём выборки;

Δ — величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надёжных результатов);

N — объём генеральной совокупности. Минимальный размер выборки составил 86 аптек. 101 АО была включена в исследование, что позволяет обеспечить величину ошибки в 0,09.

Выбирались АО в разных районах города. Исследовались АО, относящиеся к максимально разным сетям или организационно-правовым формам. Отбор аптек был смешанным. Сначала случайным образом внутри района обязательно отбирались АО, имеющие малое число торговых точек (ИП или ООО с малым или единичным количеством торговых точек ввиду того, что число таких организаций невелико). Оставшиеся аптеки внутри каждого района отбирались случайным образом. Внутри района отбиралось не более 1 АО, принадлежащей к одной сети.

Три смоделированных пациента (СП) (женщины в возрасте 20, 40 и 58 лет) были отобраны из знакомых исследователя и посетили 31, 34 и 36 аптек соответственно. Все они имели опыт работы в сфере фармацевтики и/или фармацевтическое образование. Имитированные пациенты посещали аптеки вне района своего проживания, а в случае, если фар-

мацевтический работник (ФР) оказался бы их знакомым, визит должен был прекратиться. СП посещали АО самостоятельно, в отсутствие исследователя (чтобы исключить любое влияние исследователя). Исследователь обеспечивал перемещение СП от аптеки к аптеке.

Предварительно СП получили для изучения документ, в котором была приведена информация о методах и целях исследования, моделях поведения, сценарии, правилах подхода. Элементы сценария приведены в табл. 1. СП действовал по единственному сценарию «возможная мигрень». СП предоставляли информацию только в том случае, если им задали соответствующий вопрос. Ввиду предполагаемых высоких затрат на исследование, СП были проинформированы о рекомендуемом лимите на стоимость купленного препарата в рамках одного

визита — 150 рублей. Допускались незначительные отклонения лимита в большую сторону. СП озвучивал потребность в недорогом препарате только в случае, если все возможные вопросы по ГБ были заданы, а препараты рекомендованы и диалог заходил в тупик. Если вся необходимая информация (рекомендуемые препараты, задаваемые вопросы) была получена и при этом не было возможности приобрести препарат в рамках заданной стоимости, допустимо было завершить визит без покупки либо самостоятельно запросить недорогой препарат по общеупотребляемым торговым наименованиям (ТН) (цитрамон, анальгин, аскофен и др.). Основной целью данной части исследования являлась оценка рациональности рекомендаций препаратов, а также фармацевтического консультирования по выбранным препаратам.

Таблица 1

Элементы сценария

Table 1

Script Elements

Возможный вопрос	Ответ
Для кого приобретаете препарат?	Для себя
С чем связана боль?	Не знаю. Может, стресс, работа
Простудного характера?	Нет
Была ли травма головы?	Нет
Если вдруг спросит, где работает:	Импровизируйте. Не называйте реальное место работы
Может, что-то съели? Погода? Алкоголь? Иное?	Нет
Была ли головная боль раньше?	Может быть, раз в месяц
Что-то принимали раньше?	Импровизируйте либо назовите цитрамон / парацетамол
Принимали ли вы.... (любой препарат, кроме цитрамона/парацетамола)	Вроде нет
Помогало?	Когда как
Как/где болит? / Может, спазм?	Сценарий «возможная мигрень» Вы не можете понять, как отличить спазм. Ответьте, что болит с одной стороны головы и пульсирует
Сильно болит?	Терпимо
Иные симптомы есть?	Сегодня нет, но иногда со зрением проблемы (мушки)
Тошнота?	Сегодня нет, но раньше бывало
Усиливается при физ. нагрузке?	Немного
Может, мигрень? (На основании характеристик боли)	Не знаю
Долго болит?	С самого утра
Были ли у врача?	Нет
Беременность?	Нет
Какие-либо сопутствующие заболевания / Аллергия?	Вроде нет
Может, давление? / Давит виски?	Давления нет. Просто болит голова / Нет

Перед посещением аптек исследователем проводился инструктаж. Впоследствии проводилось пилотное посещение в целях оценки уровня подготовленности СП, которое не включалось в исследование. Все визиты записывались на аудио, чтобы не полагаться исключительно на когнитивные процессы человека. Диалоги впоследствии прослушивались, данные заносились в специальный чек-лист (Google-формы) для последующей обработки. СП сразу после визита отмечал должность ФР (если это было возможно), пол, приблизительный возраст, а также число других посетителей в очереди до и после СП. Если какие-то рекомендуемые препараты демонстрировались ФР без озвучивания, СП озвучивал их названия во время аудиозаписи в контексте диалога либо непосредственно после визита. Сразу после визита аудиозапись прослушивалась на предмет брака; все детали уточнялись и фиксировались на месте.

Для обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для описания количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (σ) и стандартные ошибки среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm \sigma \pm m$. Достоверность различия между средними значениями определялась с помощью t -критерия ($p=0,05$); если требовалось сравнить более двух средних значений, использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для определения наличия/отсутствия линейной взаимосвязи между количественными переменными рассчитывался линейный коэффициент корреляции. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат). Установленный уровень статистической значимости принимался не менее 95% при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Диалог с ФР начинался с разных вариантов фразы: «Дайте что-нибудь от головной боли». СП был совершён 101 визит, 100 из которых завершились покупкой. Один визит был завершён без покупки ввиду заявленного ФР отсутствия препарата необходимой ценовой категории.

Общая характеристика визитов, АО и ФР представлена в первой части исследования [14].

Общая характеристика рекомендаций и рекомендуемых препаратов

В ходе исследования в каждом визите рекомендовались какие-либо лекарственные препараты. Число

визитов с отпуском препарата составило 100. Безрецептурные лекарственные препараты (ЛП) назывались в каждом из визитов, рецептурные — на 15 визитах (14,9%). В пяти случаях (5,0%) был отпущен рецептурный препарат (3 раза — международное непатентованное наименование (МНН) Кеторолак, по одному разу — МНН Кетопрофен и МНН Диклофенин + Парацетамол). В одном случае рецептурный препарат (МНН Кеторолак) практически был отпущен, однако фармацевтический работник посмотрел инструкцию по применению и принял решение, что препарат не подойдёт для ГБ. На остальных визитах (95,0%, 95 визитов) был отпущен безрецептурный препарат.

В большинстве случаев (52,0%) выбранный препарат не назывался изначально, а был назван после акцента СП на цене. В 36 визитах (36,0%) препарат был выбран из списка предложенных. Примерно в 12,0% визитов единственный рекомендуемый препарат стал выбранным.

Монопрепараты рекомендовались на 74 визитах (73,3%), комбинированные — на 92 визитах (91,1%). Факт рекомендации монопрепарата не был связан с возрастом СП, возрастом ФР или типом АО. Чаще рекомендовались разные комбинации (64,4%), реже рекомендовалась какая-то одна определённая комбинация (анальгетик + спазмолитик, комбинация двух анальгетиков или анальгетиков с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) и т. д.). Не отмечено связи между частотой рекомендации одной, нескольких комбинаций или её отсутствием и возрастом СП, возрастом аптечного работника и типом аптечной организации.

Почти на половине визитов (43,6%) препараты перечислялись, затем ФР либо делал акцент на определённом препарате, либо предоставлял свободу выбора СП (в этом случае СП задавал в основном вопросы по стоимости либо вопрос «что лучше?»). На остальных визитах изначально рекомендовался один препарат, на котором ФР делал акцент. Приоритетность рекомендации не зависела от возраста СП или возраста фармацевтического работника.

Структура рекомендуемых препаратов и отмечаемые особенности консультирования

В структуре рекомендуемых или названных препаратов не учитывались препараты, которые были названы лишь после акцента СП на цене. Среднее число названных торговых наименований составило $3,35 \pm 1,86 \pm 0,18$. Максимально было названо 9 ТН, минимально называлось по одному. Соответствующих ТН/МНН в среднем было $2,57 \pm 1,46 \pm 0,14$. Среднее

число называемых ТН достоверно выше, чем число МНН, а на одно МНН предлагалось в среднем $1,34 \pm 0,43 \pm 0,04$ ТН (t -критерий = 3,42 при t -критическом 1,972; $p < 0,001$). Между числом рекомендуемых ТН и временем консультирования отмечалась незначительная прямая связь ($r = 0,396$). Количество называемых ТН не зависело от каких-либо иных параметров.

Фармацевтическими работниками было названо 53 разных ТН (Рис. 1). Некоторые ТН в результатах объединялись в одно (например, ТН Нурофен, поскольку фармацевтические работники не уточняли, какой именно из ТН Нурофен). Чаще всего упоминались ТН Пенталгин, ТН Нурофен, ТН Спазмалгон. Чуть реже — ТН Спазган, ТН Некст, ТН Цитрамон. 17 ТН были упомянуты однократно. Не было выявлено связи между частотой рекомендации пяти наиболее упоминаемых препаратов и возрастом СП. Отмечено, что фармацевтические работники возрастной категории 18–30 лет чаще упоминали ТН Нурофен, чем фармацевтические работники старше 30 лет ($\chi^2 = 12,93$, критическое значение $\chi^2 = 9,49$; $p = 0,012$; Рис. 2).

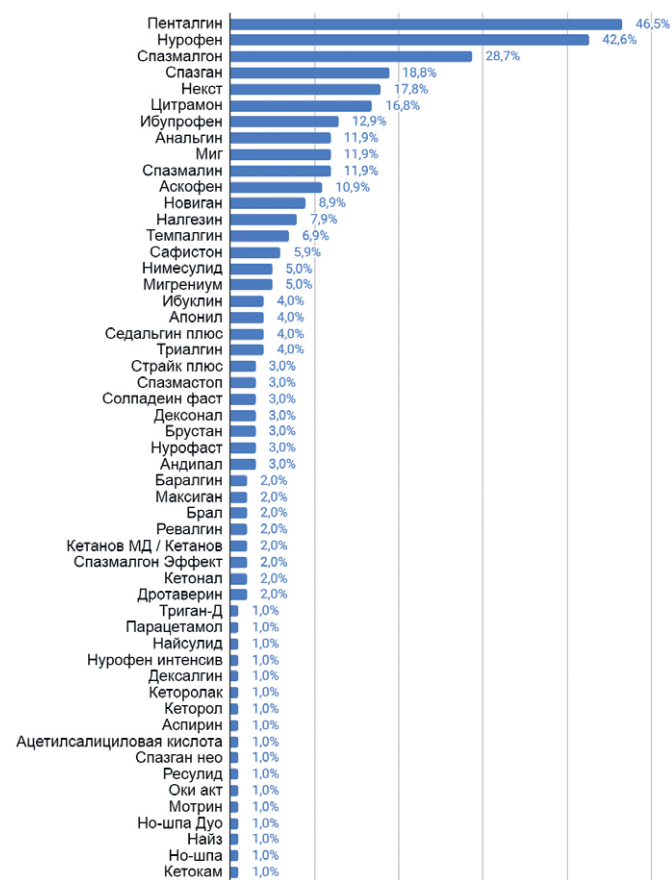


Рис. 1. Частота рекомендаций препаратов по торговому наименованию

Fig. 1. Frequency of drug recommendations by Trade name

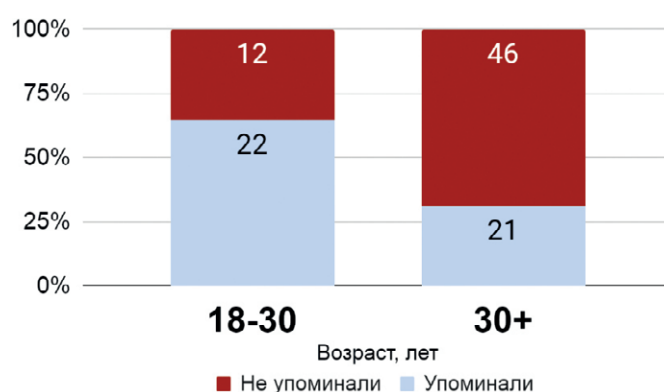


Рис. 2. Распределение количества визитов с фактом упоминания торгового наименования Нурофен в зависимости от возраста фармацевтических работников

Fig. 2. Distribution of the number of visits with the fact of mentioning the Trade name Nurofen, depending on the age of pharmaceutical workers

На основании названных сотрудниками аптек ТН было выявлено 23 разных МНН (Рис. 3). Встречаются препараты групп M01A «Противовоспалительные и противоревматические средства», N02 «Анальгетики» и A03 «Препараты для лечения функциональных нарушений ЖКТ». Разные препараты группы N02 упоминались 155 раз, M01A — 108 раз. Наиболее часто упоминались МНН Ибупрофен, МНН Дротаверин + Кофеин + Напроксен + Парацетамол + Фенирамин и МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид (см. Рис. 3). Не было выявлено связи между частотой рекомендации пяти наиболее упоминаемых МНН и возрастом СП или возрастной группой фармацевтического работника.

Наиболее часто из особенностей препаратов (как рекомендуемых, так и выбранного) упоминались цена (98,0%), количество в упаковке (90,1 и 60,4%), реже — состав (16,8 и 15,0%) и фармакологические эффекты (18,8 и 10,0%). Способ применения упоминался только по выбранному препарату, преимущественно в аптеках одной сети, где озвучивания способа применения требует стандарт обслуживания. Способ применения озвучивался для однократного приёма, длительность приёма ни разу не озвучивалась. Для рекомендуемых препаратов назывались показания в 6,9% и лекарственная форма в 8,9% случаев. Однократно были уточнены предпочтения СП в ЛФ и возможная аллергия на компоненты. Упоминание состава чаще всего было одновременно с фармакологическими эффектами. Особенности препаратов, упоминаемые ФР, отражены в табл. 2.



Рис. 3. Частота рекомендаций препаратов по МНН

Fig. 3. Frequency of recommendations of drugs according to INN

Таблица 2

Частота названных особенностей для рекомендуемых и выбранных препаратов, %

Table 2

Frequency of named features for recommended and selected drugs, %

Особенность	По рекомендуемому(-ым) препарату(-ам), n=101	По выбранному препарату, n=100
Способ применения	0	16,0
Цена	98,0	98,0
Количество в упаковке	90,1	64,0
Состав	16,8	15,0
Эффективность	0	1,0
Дозировка	2,0	2,0
Скорость наступления эффекта	2,0	1,0
Фармакологические эффекты	18,8	10,0
Лекарственная форма	8,9	0
Показания	6,9	0

Структура приобретённых препаратов и их стоимость

Цены на рекомендуемые препараты (в том числе на рекомендуемые, которые впоследствии приобретались) были названы на 98 визитах. Было названо 154 цены на разные препараты. Самым дорогим был препарат с ТН Триалгин (МНН Кофеин + Метамизол натрия + Фенобарбитал) — 388 рублей, самым дешёвым (предложенным до акцента СП на цене) — с ТН Андипал (МНН Бендазол + Метамизол натрия + Папаверин + Фенобарбитал) — 23 рубля. Средняя цена рекомендуемого препарата составила 185,5±68,7±5,5 руб.

Средняя стоимость покупки конечного препарата (n=100) составила 103,4±39,6±4,0 руб., что достоверно отличалось от средней цены рекомендуемых препаратов (t-критерий = 12,07 при t-критическом 1,972; $p < 0,0001$). Всего было затрачено 10 336 руб. Самым дорогим препаратом был ЛП с ТН Мигрениум (МНН Кофеин + Парацетамол), 174 руб., а самым дешёвым — с ТН Ибупрофен (МНН Ибупрофен) — 22 руб.

Конечные приобретённые препараты по МНН и ТН представлены на рисунках 4 и 5 соответственно. Ввиду того, что число визитов, завершившихся покупкой, было равно 100, количество упаковок

на рисунках эквивалентно частоте покупки в визитах (%). В списке приобретённых препаратов оказалось 15 разных МНН (65,2% от числа разных рекомендованных МНН, Рис. 4) и 27 ТН (50,9% от числа рекомендованных ТН, Рис. 5). Общеиспользуемые ТН разных производителей (Цитрамон, Ибупрофен, Андипал и др.) приравнивались к одному ТН.

Чаще приобретались препараты с МНН Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол —

25,0% (ТН Аскофен, ТН Цитрамон), МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид — 21,0% (препараты преимущественно индийских производителей — ТН Спазмалин, ТН Спазган, российский ТН Спазмостоп), а также МНН Ибупрофен (15,0%), Рис. 4.

Чаще в конечном итоге приобретались препараты с ТН Цитрамон (18,0%), ТН Пенталгин (12,0%), ТН Спазмостоп (8,0%) и ТН Анальгин (8,0%), Рис. 5.



Рис. 4. Структура приобретённых препаратов по МНН, уп. / %

Fig. 4. Structure of purchased drugs according to INN, pcs. / %

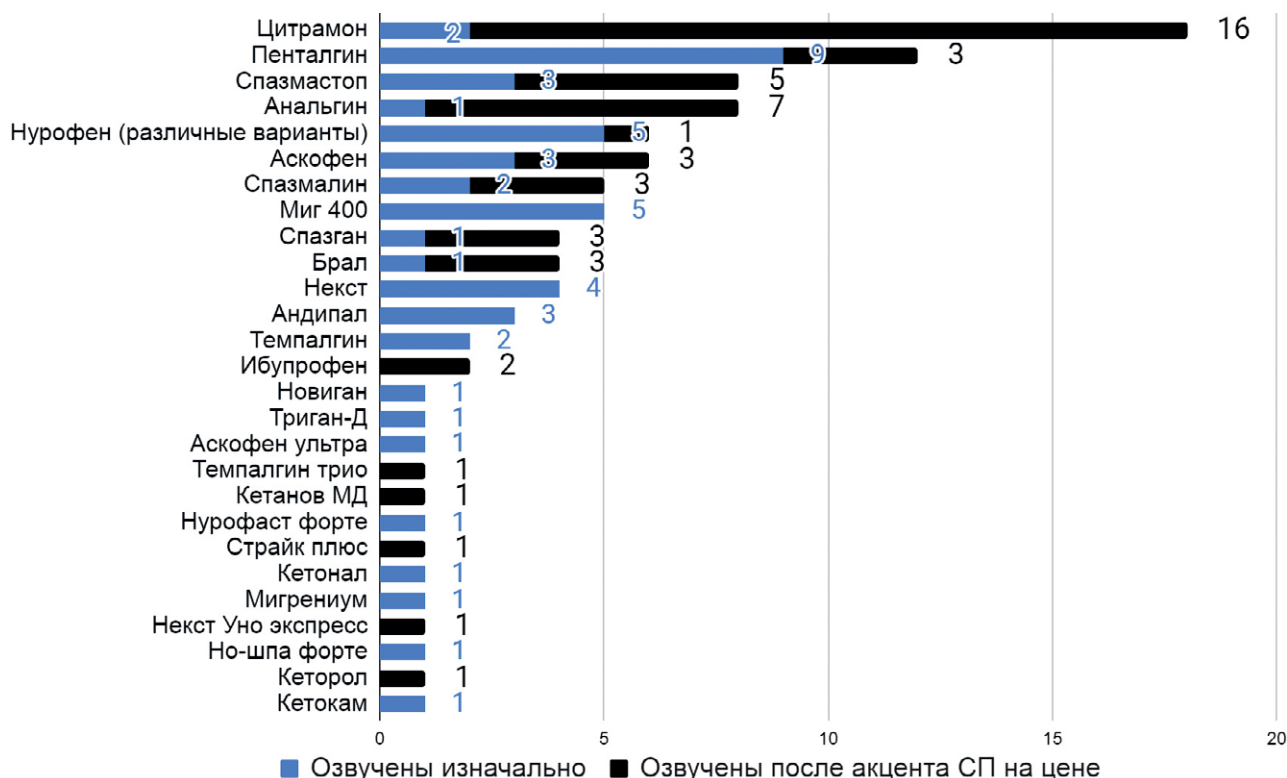


Рис. 5. Структура приобретённых препаратов по торговому наименованию, уп. / %

Fig. 5. Structure of purchased drugs by trade name, pcs. / %

Комбинированные анальгетики составили большую часть от всех покупок (72,0%), монопрепараты, соответственно, — 28,0%. Анальгетики с метамизолом натрия в составе (монопрепараты и комбинации) были отпущены в 32,0% визитов; комбинированные кофеинсодержащие анальгетики в 40,0% визитов. В 39,0% были отпущены комбинации анальгетиков со спазмолитиками. Комбинация анальгетика со спазмолитиком и с фенобарбиталом (ТН Андипал) была отпущена на 3 визитах.

Обсуждение результатов / Discussion

Метод моделирования пациента широко используется для оценки фармацевтической помощи, преимущественно в странах дальнего зарубежья [12]. Подобные отечественные исследования не встречаются, что, возможно, связано в первую очередь с высокими затратами. Отечественные исследования с использованием данной методологии связаны преимущественно с симуляционным обучением, а не с фармацевтической помощью. Исследования в странах ближнего зарубежья встречаются редко. Так, например, в Беларуси проводилась оценка уровня фармацевтического консультирования при реализации безрецептурных ЛП для лечения аллергической крапивницы, венозной недостаточности. Несмотря на разные нозологии, результаты белорусских исследований частично схожи с результатами данного исследования: высокая частота спонтанных рекомендаций, редко задаваемые вопросы, некачественное и неполноценное консультирование по препаратам, малое количество рекомендаций обращения к специалисту [15, 16].

В иорданском исследовании комбинации анальгетиков с парацетамолом и кофеином рекомендовались в более чем половине всех визитов, и в большинстве случаев ФР не спрашивали о симптомах, а сразу рекомендовали препарат [17].

Наиболее часто рекомендуемые препараты в данном исследовании — ТН Пенталгин (также комбинация парацетамола, кофеина и других веществ), ТН Нурофен, ТН Спазмалгон, среди МНН — соответствующие данным торговым наименованиям вещества или их комбинации (Дротаверин + Кофеин + Напроксен + Парацетамол + Фенирамин, Ибупрофен, Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид). Частые рекомендации этих препаратов приводят к покупке, а также объясняют их высокие продажи по данным отчётов маркетинговых агентств. Так, бренды Пенталгин и Нурофен занимают лидирующие позиции по уровню продаж в ком-

мерческом сегменте российского фармацевтического рынка в 2019–2021 гг., МНН Ибупрофен занимает лидирующие строчки в группе N02 «Анальгетики». Среди рекомендуемых рецептурных препаратов МНН Нимесулид (рекомендовался в 10% визитов) занимает также лидирующие позиции по продажам в группе M01 «Противовоспалительные и противоревматические препараты» [18, 19].

Частота рекомендаций вышеуказанных препаратов в данном исследовании близка к частоте рекомендаций этих же препаратов согласно данным анкетирования аптечных работников в нашем предыдущем исследовании [25]. Так, МНН Дротаверин + Кофеин + Напроксен + Парацетамол + Фенилэфрин (ТН Пенталгин, ТН Спазмалгон Эффект) отмечали 41,2% респондентов, МНН Ибупрофен (ТН Нурофен, ТН Миг и другие) — 62,8%, МНН Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид (ТН Спазмалгон, ТН Спазган, ТН Спазмалин, ТН Спазмостоп и другие) — 35,3%, рецептурное МНН Нимесулид — 9,1% ($n=153$).

Согласно клиническим рекомендациям, МНН Ибупрофен является одним из относительно безопасных и эффективных безрецептурных препаратов для купирования головной боли напряжения, мигрени и других типов ГБ [10, 20–22]. В данном исследовании МНН Ибупрофен рекомендовалось в 47,5% визитов, но в большинстве визитов — в перечислении с другими препаратами. Лишь в трёх визитах МНН Ибупрофен предлагалось в качестве единственного, но этому не предшествовали вопросы о симптомах и ГБ. Другие препараты (напроксен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота) рекомендовались также в совокупности с другими препаратами. Допустимые для рекомендации безрецептурные анальгетики представлены в табл. 3.

Большая же часть рекомендаций препаратов с точки зрения рациональности имеет спорный или недопустимый характер: рекомендации рецептурных препаратов, необоснованные рекомендации комбинированных анальгетиков, рекомендации препаратов, не имеющих показаний, связанных с ГБ.

Рекомендации рецептурных препаратов недопустимы. Среди рецептурных препаратов чаще рекомендовался нимесулид. Данный препарат должен назначаться врачом в качестве препарата второй линии и не рекомендоваться в аптеке. МНН Кеторолак, помимо принадлежности к рецептурным препаратам, является сильным обезболивающим, в рекомендациях для терапии ГБ отражено только как средство купирования мигренозного статуса. МНН Кетопрофен имеет уровень убедительности А для купи-

рования головной боли напряжённого типа (ГБН), что не исключает его рецептурный статус и запрет на отпуск без рецепта, и уж тем более рекомендацию. ТН Триган-Д (МНН Дицикловерин + Парацетамол)

является одной из частых причин отравлений у подростков [23]. Стоит отметить, что в данном конкретном случае данный препарат был отпущен девушке 20 лет.

Таблица 3

Допустимые безрецептурные препараты для рекомендации при головной боли

Table 3

Acceptable over-the-counter medications to recommend for headaches

	Дозировка (мг) и уровень доказательности (при наличии)		
	ГБН	Мигрень	Другие случаи ГБ
Ибупрофен	200–800 (A)	200–800 (A)	Согласно инструкции по медицинскому применению с учётом группы пациента, сопутствующих заболеваний, противопоказаний, причин ГБ и предполагаемого типа ГБ
Ацетилсалициловая кислота	500–1000 (A)	1000 (A)	
Напроксен	375–500 (A)	500–1000 (A)	
Парацетамол	1000 (A)	1000 (A)	
Комбинированные анальгетики, содержащие парацетамол/ибупрофен с кофеином (множество комбинаций)	65–200 (B)	Не рекомендуются любые кофеинсодержащие анальгетики	
Иные комбин. анальгетики (без метамизола натрия, барбитуратов, кодеина, кофеина) Ибупрофен + Парацетамол	Согласно инструкции по медицинскому применению	Согласно инструкции по медицинскому применению	
Комбин. анальгетиков со спазмолитиками (без метамизола натрия, барбитуратов, кодеина) Ибупрофен + Питофенон + Фенпивериния бромид Ибупрофен + Дротаверин	Согласно инструкции по медицинскому применению	Не рекомендуются	

Примечания: ГБН — головная боль напряжённого типа; ГБ — головная боль.

Notes: ГБН — ТТН — tension-type headache; ГБ — headache.

Клинические рекомендации не исключают использования кофеинсодержащих комбинированных анальгетиков для купирования ГБН: оно более эффективно в сравнении с монопрепаратами, но риск возникновения лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) при длительном использовании более вероятен [21]. Не рекомендуются для купирования головной боли анальгетики, содержащие метамизол натрия (в т. ч. комбинированные), барбитураты. Для купирования мигрени не рекомендуются спазмолитики и комбинированные анальгетики с кофеином [22]. В целом роль кофеина считается неоднозначной: он может являться как триггером, так и эффективным средством терапии. Рекомендация кофеинсодержащих анальгетиков, конечно, допустима, но нежелательна: возможность их применения для конкретного пациента лучше обсудить с врачом, учитывая все пользы и риски, в т. ч. изначальный уровень потребления кофеина.

В части визитов (4,0%) был рекомендован НПВП Декскетопрофен. Декскетопрофен показан преимущественно при скелетно-мышечных и некоторых

других типах боли, но не головной. Препарат рассматривается как один из препаратов для купирования мигренозного статуса в клинических рекомендациях. Имеются данные об эффективности совместного приёма декскетопрофена с триптанами для купирования приступов мигрени [24]. Хотя декскетопрофен и может оказывать обезболивающее действие при головной боли, ни в одной инструкции к разным зарегистрированным на текущий момент (2023 г.) ТН нет показания «головная боль». Фармацевтический работник не должен рекомендовать препарат по показаниям вне инструкции по медицинскому применению (*off-label*).

По выбранным препаратам предоставлялось мало информации: в основном, цены и фасовка. На некоторых визитах озвучивался способ применения, но он, как правило, ограничивался рекомендацией на однократный приём (например, «примете одну таблетку после еды»). Указание на кратность, длительность приёма, необходимость обращения к вра-

чу не озвучивались ни в одном из визитов. При невозможности в силу каких-либо факторов озвучить информацию, которую в рамках фармацевтического консультирования требует предоставлять приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», стоит озвучивать посетителю необходимость ознакомления с инструкцией по применению.

Несмотря на то что конечный выбор препарата зависел от СП и был ограничен определённой суммой, консультирование по выбранным препаратам практически отсутствовало. В качестве конечных

покупок чаще выступали комбинированные анальгетики, анальгетики с метамизолом натрия (комбинации или монопрепараты), безрецептурные комбинации с фенобарбиталом, несмотря на вероятное наличие более безопасных и рекомендуемых в клинических рекомендациях препаратов, которые могли устроить СП по цене.

Перечисление нескольких торговых наименований, спонтанные рекомендации и крайне редкие вопросы по ГБ и симптомам свидетельствуют о смещении акцента с проблемы ГБ у человека и с лекарственного препарата как инструмента фармацевтической помощи в сторону лекарственного препарата как продукта.

Таблица 4

Элементы фармацевтического консультирования по препаратам посетителя с проблемой головной боли

Table 4

Elements of pharmaceutical drug counseling for a visitor with a headache problem

Вопросы и озвучиваемые аспекты	Обоснование необходимости
Информирование о правилах отпуска	Как правило, если препарат рекомендуется, то он должен быть безрецептурным. Необходимость в информировании о рецептурном отпуске может возникнуть в случае целевой покупки посетителя (приобретение большинства НПВП, кодеинсодержащих комбинированных анальгетиков)
Информация о режиме дозирования, способах приёма	Необходимо озвучивать для эффективного результата ФП, а также в целях безопасности и в целях профилактики длительного приёма и возможности возникновения ЛИГБ
Информация о правилах хранения в домашних условиях	Озвучивается с целью предотвращения неправильного хранения и возможного изменения свойств ЛП. Практически все безрецептурные обезболивающие групп M01 и N02 хранятся при температуре не выше 25 °C или 30 °C
Информация о взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приёме между собой и/или с пищей	Взаимодействие с пищей или другими ЛП может повлиять на эффективность и безопасность препарата. В особенности это касается НПВП
Информация о терапевтическом действии	Информация подразумевает возможность использования препарата в случае конкретного пациента. Должна озвучиваться непосредственно во время предложения препарата
Информация о противопоказаниях	Информация подразумевает возможность и безопасность использования препарата в случае конкретного пациента. Для более ёмкого представления такой информации можно задать посетителю вопрос о наличии хронических заболеваний и противопоказаниях

Примечания: НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат; ФП — фармацевтическая помощь; ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль; ЛП — лекарственный препарат.

Notes: НПВП — NSAID — nonsteroidal anti-inflammatory drug; ФП — PC — pharmaceutical care; ЛИГБ — МОН — Medication overuse headache; ЛП — drug.

Таким образом, можно выделить несколько главных принципов взаимодействия с посетителем с ГБ в случае запроса на консультирование и/или препарат, которые должны соблюдаться:

1. Рациональность рекомендации или её неоправданное отсутствие определяет результат фармацевтической помощи. Если препарат рекомендуется, то это должен быть строго безрецептурный препарат, соответствующий предполагаемому типу ГБ

по клиническим рекомендациям и характеристикам пациента (возраст, противопоказания, ценовые и иные предпочтения). Фармацевтический работник не ставит диагноз какой-либо ГБ, а лишь предполагает её и рекомендует препараты от ГБ как от симптома, а не назначает препарат при ГБ как при заболевании. Препараты с разными ТН, разных производителей и разных ценовых категорий рекомендуются ФР, а выбор, исходя из предпочтений, должен делать посетитель.

2. Фармацевтическое консультирование должно осуществляться по правилам Надлежащей аптечной практики (Приказ МЗ РФ № 647н). Фармацевтический работник в силу своих коммуникативных и психологических компетенций должен самостоятельно определить, какой объём информации готов выслушать посетитель аптеки, поскольку не каждый посетитель готов выслушивать информацию о правилах отпуска, способах приёма, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приёме между собой и/или с пищей, правилах их хранения в домашних условиях (табл. 4). При невозможности озвучить максимально все аспекты, обязательным элементом для озвучивания должна стать информация о режиме дозирования, способе применения и длительности приёма. Кроме того, обязательно стоит озвучить необходимость ознакомиться с инструкцией по применению ЛП.

3. Необходимо внимательно слушать, что говорит посетитель и как отвечает на вопросы. Например, фраза: «Что-нибудь от головной боли, только не ибупрофен» должна подтолкнуть фармацевта к выяснению причин негативного отношения к данному препарату: может, он неэффективен для данного человека; может, есть аллергия и т. д. Информация от посетителя о том, что какой-то препарат не помогает, является красным флагом и руководством к действию для фармацевтического работника: в данном случае нужно обязатель-

но выяснить длительность и опыт приёма препаратов, длительность ГБ, чтобы исключить лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ).

Заключение / Conclusion

Рекомендации фармацевтических работников в большинстве своём не основаны на задаваемых вопросах, сосредоточены в первую очередь на лекарственном препарате как на продукте и носят нерациональный характер. Более того, рекомендации иногда небезопасны, а консультирование во выбранному препарату практически отсутствует или ограничено упоминанием цены и фасовки.

Формальный подход к оказанию фармацевтической помощи посетителям аптек с проблемой головной боли демонстрируется и в другой части исследования. Улучшение качества фармацевтической помощи на данном этапе должно включать разработку на основании клинических рекомендаций протоколов, стандартов и алгоритмов рациональных рекомендаций препаратов и адекватного консультирования посетителей с проблемой ГБ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Гришин А. И. — написание текста, редактирование; Решетько О. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Grishin AI — writing the text, editing; Reshetko OV — writing the text, editing, final approval of the manuscript.

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

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилорвна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN-код: 7569-7915

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Reshetko

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

SPIN code: 7569-7915

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department
of Pharmacology, Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Saratov, Russia

Гришин Антон Игоревич

e-mail: antonkesh@yandex.ru

провизор ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, Россия

Anton I. Grishin

e-mail: antonkesh@yandex.ru

Pharmacist, Saratov State Medical University named
after V. I. Razumovskiy of the Health Ministry
of the Russian Federation, Saratov, Russia

Список литературы / References

1. Hepler CD. Pharmacy as a clinical profession. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1985 Jun;42(6):1298–306.
2. Дрёмова Н. Б., Коржавых Э. А., Литвинова Т. М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. *Фармация.* 2005;(2):37–45. [Dryomova NB, Korzhavyh EA, Litvinova TM. Pharmaceutical care: term and concept. *Far-maciya.* 2005;(2):37–45. (In Russ.).]
3. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, et al. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014 Jun;36(3):544–55. doi: 10.1007/s11096-014-9933-x
4. Ayzenberg I, Katsarava Z, Mathalikov R, et al. The burden of headache in Russia: validation of the diagnostic questionnaire in a population-based sample. *Eur. J. Neurol.* 2011 Mar;18(3):454–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03177.x
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health-care for headache is urgently needed. *Eur. J. Neurol.* 2014 May;21(5):758–65. doi: 10.1111/ene.12380
6. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Tsypushkina TS et al. Prevalence of headache disorders diagnosed according ICHD-3beta in three different social settings. *Eur. J. Neurol.* 2014;36(6):113–4. doi: 10.1177/0333102415596442
7. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev D, Olesen J. Prevalence of primary headache disorders diagnosed according to ICHD-3 beta in three different social groups. *Cephalalgia.* 2016 May;36(6):579–88. doi: 10.1177/0333102415596442
8. Mamo S, Ayele Y, Dechasa M. Self-Medication Practices among Community of Harar City and Its Surroundings, Eastern Ethiopia. *J. Pharm. (Cairo).* 2018 Jul 25;2018:2757108. doi: 10.1155/2018/2757108
9. Naito Y, Ishii M, Kawana K, Sakairi Y, Shimizu S, Kiuchi Y. [Role of pharmacists in a community pharmacy for self-medication of patients with headache]. *Yakugaku Zasshi.* 2009 Jun;129(6):735–40. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.129.735
10. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J. Headache Pain.* 2019 May 21;20(1):57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2
11. who.int [интернет]. Всемирная организация здравоохранения «Головные боли», 2016. [Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya. Informacionnyj byulleten' Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya "Golovnye boli", 2016. (In Russ.).] Доступ по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Ссылка активна на 14.02.2023.
12. Решетько О. В., Гришин А. И. Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований. *Клин. фармакол. тер.* 2022;31(3):47–52. [Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;31(3):47–52. (In Russ.).] doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-47-52
13. Björnsdóttir I, Granås AG, Bradley A, Norris P. A systematic review of the use of simulated patient methodology in pharmacy practice research from 2006 to 2016. *Int. J. Pharm. Pract.* 2020 Feb;28(1):13–25. doi: 10.1111/ijpp.12570
14. Решетько О. В., Гришин А. И. Оценка качества фармацевтической помощи посетителям аптек с головными болями с использованием метода имитированного (симулированного) пациента: практика взаимодействия. *Качественная клиническая практика.* 2023;(2):4 — 13. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-4-13> [Reshetko OV, Grishin AI. Quality assessment of pharmaceutical care to patients with headaches using the simulated patient method: interaction practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(2):4 — 13. (In Russ.).] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-4-13>.
15. Янушевская А. В. Разработка алгоритма фармацевтического консультирования пациентов при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы / А. В. Янушевская, И. Д. Ищенко, Г. В. Годовальников // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. трудов / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2019;(9):383–9. [Yanushevskaya AV, Ischenko ID, Godovalnikov GV. Algorithm development for pharmaceutical counselling in the implementation of otc medicines for the treatment of allergic urticaria. *BSMU at the forefront of medical science and practice.* 2019;(9):383–9. (In Russ.).]
16. Янушевская А. В., Годовальников Г. В., Кулай Н. С. Разработка общего и частного алгоритмов фармацевтического консультирования пациента в розничной аптеке. *Реценз.* 2020;23(1):60–73. [Yanushevskaya AV, Godovalnikov GV, Kulai NS. Development of general and private algorithms for pharmaceutical consultation of a patient in a pharmacy. *Recipe.* 2020;23(1):60–73. (In Russ.).] doi: 10.34883/PI.2020.23.1.006
17. Hammad EA, Elayeh E, Tubeileh R, Watson M, Wazaify M. A simulated patient study assessing over the counter supply and counseling in Jordan: responding to headache complaints. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018 Oct;40(5):982–6. doi: 10.1007/s11096-018-0679-8
18. Ассоциация международных фармацевтических производителей. Аналитические отчёты 2020–2022. [AIPM-Remedium Pharma Market Analytical Report. (In Russ.).] Доступно по: <https://aipm.org/projects/rmbc/>. Ссылка активна на 14.02.2023.
19. DSM Group. Reports and Presentations. 2020–2022. Доступно по: <https://dsm.ru/news-reports/?category=13>. Ссылка активна на 14.02.2023.
20. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R et al. European principles of management of common headache disorders in primary care / Translated by Azimova YuE, Osipova VV. Moscow, 2010. Доступно по: <https://painrussia.ru/upload/iblock/46f/46fa1e93c1820edb8d6ceb858cd513c9.pdf>. Ссылка активна на 14.02.2023.
21. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения». 2021. [Clinical guidelines "Golovnaya bol' napryazheniya". (In Russ.).] Доступно по: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20ГБН%202021.pdf>. Ссылка активна на 14.02.2023.
22. Мигрень. Клинические рекомендации 2020. [Migraine. Clinical guidelines. (In Russ.).] Доступно по: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20Мигрень%202021.pdf>. Ссылка активна на 14.02.2023.
23. Фадеев А. А., Орлова Н. В., Пискарева Н. И. и др. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «Триган-Д» у подростков. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010;42(3):50–1. [Fadeev AA, Orlova NV, Piskareva NI, et al. Acute deliberate self-poisoning with "Trigan-D" in adolescents. *Mother and baby in Kuzbass.* 2010;42(3):50–1. (In Russ.).]
24. Пилипович А. А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. *Consilium Medicum* 2018;20(9):71–5. [Pilipovich AA. Dexketoprofen: therapeutic potential in neurology. *Consilium Medicum.* 2018;20(9):71–5. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75
25. Решетько О. В., Гришин А. И. Рациональность рекомендаций препаратов посетителям аптеки с цефалгиями в моделируемых ситуациях. *Качественная клиническая практика.* 2021;(4):27–43. [Reshetko OV, Grishin AI. The rationality of recommendations of drugs for patients with cephalgia in simulated situations in the pharmacy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(4):27–43. (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0519-2021-4-27-43

Потенциальные барьеры на пути к оптимальной приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

© Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Ключев Д. А., Оваева А. О.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Медицинский институт,
кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Результаты зарубежных и отечественных исследований показывают, что более половины больных сердечно-сосудистыми заболеваниями не принимают препараты согласно рекомендациям врача. Поиск значимых барьеров к формированию оптимального уровня приверженности пациентов фармакотерапии позволит качественно улучшить процесс разработки мер по её контролю среди больных стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) в условиях реальной клинической практики первичного звена здравоохранения. **Цель.** Изучить характер и распространённость потенциальных барьеров к оптимальной приверженности фармакотерапии и их связь с социально-демографическими характеристиками среди амбулаторных больных СИБС. **Материалы и методы.** Настоящая работа посвящена фрагменту исследования «ФАРМОПЕКА», в которое было включено 123 пациента. Регистрировались данные демографии, социального статуса, анамнеза и фармакотерапии СИБС. Барьеры к приверженности фармакотерапии определялись у пациентов с помощью опроса согласно валидизированной шкале SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale). Анализ полученных данных осуществлялся с помощью применения методов описательной статистики и регрессионного моделирования. **Результаты.** Анализ распространённости барьеров к приверженности фармакотерапии позволил установить перечень наиболее значимых среди них: «опасения по поводу возникновения побочных эффектов», «необходимость ежедневного приёма нескольких препаратов», «кратность приёма ЛП более одного раза в сутки», «непривычный внешний вид ЛП», «нарушение режима дня», «высокая занятость», «никто не напоминает» и «нахождение вне дома». Больше трети всех респондентов сообщили хотя бы об одном значимом для них барьере (37%), представленном в большинстве случаев в виде опасений по поводу возникновения побочных эффектов (22%). При построении линейных однофакторных моделей удалось выявить связь количества у пациента значимых барьеров с уровнем его образования ($p=0,009$) и наличием опекуна или партнёра ($p=0,001$), что было также подтверждено результатами построения многофакторной модели — меньше барьеров наблюдалось у больных СИБС, проживающих не в одиночестве ($p=0,009$) и имеющих высшее образование ($p=0,045$). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали, что среди амбулаторных больных СИБС значимыми оказались барьеры, связанные как с поведением самого пациента, так и с особенностями назначенной фармакотерапии. Неуверенность в преодолении барьеров наиболее характерна для одиноких пациентов без высшего образования. Полученные результаты следует учитывать при разработке программ по улучшению приверженности фармакотерапии среди пациентов с СИБС на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; приверженность фармакотерапии; барьеры; фармацевтическая опека

Для цитирования: Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Ключев Д. А., Оваева А. О. Потенциальные барьеры на пути к оптимальной приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):26–34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-26-34>

Поступила: 27 апреля 2023 г. **Принята:** 28 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Potential barriers towards optimal medication adherence in out-patients with stable coronary artery disease

© Sergey B. Fitilev, Alexander V. Vozzhaev, Irina I. Shkrebniova, Dmitry A. Kliuev, Anna O. Ovaeva
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba Medical Institute,
Department of General and Clinical Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. The results from foreign and local studies demonstrate that more than a half of patients with cardiovascular diseases do not take medication in compliance with doctors' recommendations. The search for significant barriers to optimal medication adherence might improve the development of adherence control measures in patients with stable coronary artery disease (SCAD) in routine clinical practice of primary care. **Aim.** To study the nature and incidence of potential barriers to optimal medication adherence and their association with social and demographic parameters in patients with SCAD. **Methods.** This publication describes the fragment of the study "PHARMCARE" in which 123 coronary patients were included. Data on demography, social status, medical history and pharmacotherapy were registered. The barriers to medication adherence were identified by means of validated scale (questionnaire) SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale). Data analysis was conducted by descriptive statistics and regression modeling. **Results.** The analysis of incidence of barriers to medication adherence

allowed to identify the list of most significant ones: “fear of side effects”, “intake of several different medicines each day”, “intake of medicines more than once a day”, “medicines look different than usual”, “normal routine gets messed up”, “busy day planned”, “no one reminds to take medicines” and “staying away from home”. More than a third of all the respondents reported at least one of barriers (37%), that was in major cases “fear of side effects” (22%). Linear one-factor modeling revealed association of number of significant barriers in patients with level of their education ($p=0,009$) and presence of partner or caregiver ($p=0,001$), that was also confirmed by the multivariate model. Less barriers were identified in coronary patients that had partner or caregiver ($p=0,009$) and higher education ($p=0,045$). **Conclusion.** The study results revealed that the significant barriers to optimal medication adherence in out-patients with SCAD were related either to patients’ behavior or to pharmacotherapy profile. Uncertainty in overcoming barriers was most typical for single patients without higher education. The obtained results should be taken into consideration when develop strategies for improvement of medication adherence in patients with SCAD in primary care practice.

Keywords: coronary artery disease; adherence; barriers; pharmacy care

For citation: Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Ovaeva AO. Potential barriers towards optimal medication adherence in out-patients with stable coronary artery disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-26-34>

Received: April 27, 2023. **Accepted:** April 28, 2023. **Published:** June 30, 2023

Актуальность / Introduction

Низкая приверженность пациентов лечению является широко распространённой проблемой в мире. В частности, согласно данным зарубежных [1–3] и отечественных [4, 5] исследований, больше половины больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) не принимает препараты согласно рекомендациям врача, что объясняет недостаточную эффективность терапии [6]. Подобные результаты также были выявлены среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 7–9].

Известно, что существуют два принципиально различающихся типа неприверженности: непреднамеренная (основная проблема — забывчивость) и осознанная. Пациенты, намеренно не желающие принимать лекарства, могут делать это вследствие различных убеждений, барьеров и ряда других причин. Зачастую эти представления относительно пользы и возможных рисков назначенных им лекарств носят ошибочный характер и зависят от социально-демографических факторов [10, 11].

В рамках проблемы приверженности важное значение приобретает понятие «самоэффективность фармакотерапии» (англ. «medication self-efficacy») [12, 13]. Данный термин отражает «убежденность» пациента в своей способности быть приверженным лечению в течение длительного времени при воздействии на него различных факторов. Такими факторами являются различные барьеры к формированию оптимального уровня приверженности, т. е. шаблонные ситуации из жизни больного, которые могут прямо или косвенно препятствовать соблюдению врачебных рекомендаций по приёму лекарственных препаратов (ЛП). Примерами подобных барьеров могут быть: развитие побочных эффектов,

необходимость принимать лекарства несколько раз в день, высокая занятость на работе и т. д. Без изучения данных аспектов представляется затруднительной разработка рациональных подходов к контролю приверженности фармакотерапии в рутинной клинической практике.

Целью данного исследования являлось изучение характера и распространённости потенциальных барьеров к оптимальной приверженности фармакотерапии и связи их с социально-демографическими характеристиками среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС).

Материалы и методы / Material and methods

Данная работа проводилась на базе учреждения первичного звена г. Москвы и являлась частью первого этапа открытого рандомизированного сравнительного контролируемого исследования в 2 параллельных группах «ФАРМОПЕКА» [8]. Исследование одобрено Комитетом по Этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Все пациенты, предварительно давшие согласие на участие в исследовании, приглашались на личный визит в медицинское учреждение для прохождения следующих процедур: подписания формы информированного согласия; сбора данных демографии, социального статуса, анамнеза и фармакотерапии СИБС; интервьюирования с целью выявления барьеров к формированию оптимального уровня приверженности лечению.

В качестве инструмента, позволяющего идентифицировать барьеры к приверженности фармакотерапии, использовался валидизированный опросник — Self-Efficacy for Appropriate Medication Use

Scale (SEAMS). Данная шкала валидирована в популяции больных с установленной ИБС, имеет высокий показатель надёжности ($\alpha=0,89$) и значительную корреляцию с критериями валидации [14]. Результаты опроса интерпретировались согласно стандартной методологии, подразумевавшей возможность набора от 13 до 39 баллов (каждый вопрос оценивается от 1 до 3 баллов), где большее значение свидетельствует о лучшей устойчивости респондента 13 представленным барьерам [15]. Итоговый балл опросника характеризует степень уверенности пациента в том, что в случае возникновения определённых ситуаций (например, развитие побочных эффектов, необходимость принимать лекарства несколько раз в день, высокая занятость на работе и др.) его приверженность не станет хуже.

Статистическую обработку данных осуществляли на платформе языка программирования R версии 4.0.3. Количественные параметры описывались следующими характеристиками: среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и межквартильный размах (IQR). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных

значений. Взаимосвязь между распространённостью барьеров и социально-демографическими характеристиками анализировалась с помощью метода линейной регрессии. Уровень значимости — $p<0,05$.

Результаты исследования / Research results

В исследовании приняло участие 123 пациента с медианой возраста 70,0 лет, из которых 44,7% были женщины. Более половины (55,3%) — имели высшее образование. Доля больных СИБС, перенёвших инфаркт миокарда, составила 68,3%. Артериальная гипертензия была диагностирована у 89,4% пациентов, почти треть — имели сахарный диабет. Частота назначения основных фармакологических групп для лечения СИБС находилась на приемлемом уровне. Подробное описание характеристик изучаемой выборки представлено в табл. 1.

В результате анализа ответов участников на вопросы шкалы SEAMS медианное значение составило 35,0 баллов, среднее значение — 34,7 балла, межквартильный размах — 33,5–37,0 баллов, при этом максимальный результат (39 баллов) набрали только 20,3% пациентов когорты.

Таблица 1

Общая характеристика больных СИБС по данным демографии, антропометрии, социального статуса, основного и сопутствующих заболеваний ($n=123$)

Table 1

Characteristics of patients with SCAD by data on demography, anthropometry, social status, major and concomitant disease ($n=123$)

Вид данных	Показатель, единицы измерения	Значение
Демографические и антропометрические данные	Женщины, %	44,7
	Возраст, Me (IQR), лет	70,0 (64,5–75,0)
Социальный статус	Высшее образование, %	55,3
	Наличие опекуна/партнёра, %	72,4
	ОНЛС, %	56,9
Основное заболевание	Стабильная стенокардия, %	43,9
	Инфаркт миокарда, %	68,3
	Реваскуляризация миокарда, %	61,8
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия, %	89,4
	Фибрилляция предсердий, %	22,8
	Хроническая болезнь почек, %	21,1
	Сахарный диабет, %	28,4
	Заболевания органов дыхания, %	7,3
Характер назначений	Количество назначений, Me (IQR)	5 (4–5)
	Кратность приёма, Me (IQR)	2 (1–2)
	Фиксированные комбинации, %	7,3
Фармакологические группы	Антитромбоцитарные препараты, %	76,4

Вид данных	Показатель, единицы измерения	Значение
Фармакологические группы	Гиполипидемические средства, %	95,1
	Ингибиторы РААС, %	90,2
	Бета-адреноблокаторы, %	83,7
	Блокаторы кальциевых каналов, %	41,5
	Пролонгированные нитраты, %	4,1
	Другие антиангинальные препараты, %	26,8

Примечания: ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами; Me — медиана; IQR — межквартильный размах.
 Notes: ОНЛС — provision of necessary medicines; Me — median; IQR — interquartile range.

Таблица 2

Распределение баллов за ответы на вопросы шкалы SEAMS среди всех пациентов с СИБС (n=123)

Table 2

Distribution of scores by SEAMS scale among all patients with SCAD (n=123)

Барьеры к приверженности	Доли пациентов, набравших соответствующее количество баллов (%)		
	1 балл	2 балла	3 балла
Ежедневный приём нескольких ЛП	7,3	30,9	61,8
Кратность приёма ЛП более одного раза в день	8,1	17,9	74,0
Нахождение вне дома	7,3	14,6	78,1
Высокая занятость	5,7	26,8	67,5
Развитие побочных эффектов	22,0	43,9	34,2
Никто не напоминает	3,3	23,6	73,2
Неудобный режим приёма ЛП	0,8	12,2	87,0
Нарушение обычного режима дня	4,9	39,0	56,1
Сомнения в том, как правильно принимать ЛП	0,8	15,5	83,7
Сомнения в том, в какое время принимать ЛП	6,5	7,3	86,2
Симптомы ОРВИ/гриппа, недомогание	3,3	7,3	89,4
Непривычный внешний вид ЛП	4,1	20,3	75,6
Врач скорректировал схему лечения	3,3	14,6	82,1

Примечания: 1 балл — совершенно не уверен; 2 балла — в некоторой степени уверен, 3 балла — абсолютно уверен.
 Notes: 1 point — not confident; 2 points — somewhat confident; 3 points — very confident.

Для получения информации о барьерах, оказавших наиболее выраженное влияние на итоговые баллы опроса по шкале SEAMS, осуществлён анализ ответов на отдельные вопросы шкалы у пациентов с разным количеством баллов (табл. 2). На основании полученных данных были идентифицированы потенциальные барьеры к формированию оптимальной приверженности.

Так, было установлено, что наиболее значимым барьером к приверженности явились опасения больных по поводу возникновения побочных эффектов. Доля пациентов, получивших по одному баллу за данный вопрос, составила 22%. При этом отсутствие полной уверенности (не набрано 3 балла) наблюдалось почти у 66% больных.

На основании проведённого анализа были выделены и другие барьеры (1–2 балла по шкале SEAMS), связанные с назначенной фармакотерапией (необходимость ежедневного приёма нескольких препаратов — 38%; кратность приёма ЛП более одного раза в сутки — 26%; непривычный внешний вид ЛП — 24%), а также обусловленные образом жизни пациента (нарушение режима дня — 44%; высокая занятость — 33%; никто не напоминает — 27%; нахождение вне дома — 22%). Вышеперечисленные барьеры могут привести к отклонению от рекомендованной схемы лечения среди амбулаторных больных СИБС.

В последующем анализе ответов участников исследования на вопросы шкалы SEAMS осуществля-

лась оценка количества пациентов, сообщивших о полном отсутствии уверенности при преодолении некоторых барьеров. Так, было выявлено, что около 37% пациентов набрали по 1 баллу хотя бы за один вопрос шкалы. При этом количество таких вопросов, свидетельствующих о наличии «значимых барьеров» у конкретного больного, варьировалось от 1 до 8 (рис. 1).

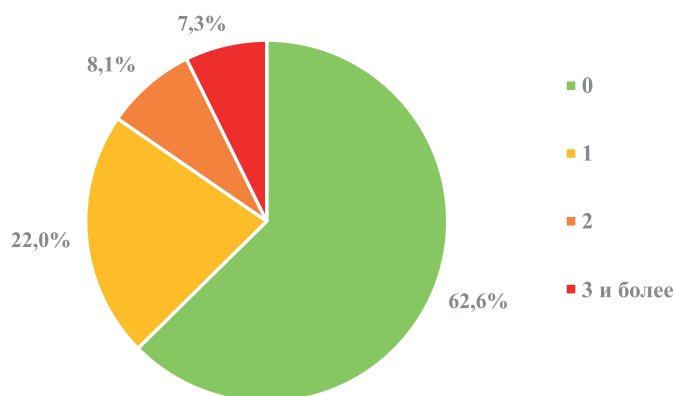


Рис. 1. Распространённость «значимых» барьеров к приверженности в зависимости от их количества у амбулаторных пациентов с СИБС

Fig. 1. Incidence of “significant” barriers to adherence depending on their quantity in out-patients with SCAD

Таблица 3

Однофакторный анализ взаимосвязи социально-демографических характеристик с количеством барьеров у пациентов с СИБС, набравших 1 балл по шкале SEAMS

Table 3

Univariate analysis of the association of socio-demographic characteristics with number of barriers in patients with SCAD that got 1 point by SEAMS

Характеристика	Коэффициент	ДИ	p
Высшее образование	-0,708	-1,234–0,181	0,009
Наличие опекуна/партнёра	-0,965	-1,542–0,388	0,001
Возраст	0,023	-0,006–0,051	0,127
Пол	0,082	-0,460–0,623	0,766
ОНЛС	-0,234	-0,777–0,308	0,394

Примечания: ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами; Коэффициент — увеличение/уменьшение количества барьеров при влиянии оцениваемой характеристики; ДИ — доверительный интервал.

Notes: ОНЛС — provision of necessary medicines; Коэффициент — increase/decrease of the number of barriers under influence by the estimated characteristic; ДИ — confidence interval.

Затем, с целью установления взаимосвязи между количеством «значимых» барьеров у пациента и его социально-демографическими характеристиками, был применён регрессионный анализ. На первом этапе установлен перечень независимых факторов, которые при построении линейных однофакторных моделей показывали достоверную связь с количеством у отдельного пациента ответов, соответствовавших 1 баллу по шкале SEAMS. Так, значимую отрицательную связь показали наличие у пациента высшего образования, а также опекуна или партнёра. Основные характеристики построенных моделей представлены в табл. 3.

Второй этап регрессионного анализа был направлен на пошаговый поиск оптимальной многофакторной модели, описывающей с максимальной надёжностью и достоверностью взаимосвязь отдельных социально-демографических характеристик (факторов) с количеством «значимых» барьеров. В результате была предложена модель (табл. 4), включившая два фактора (предиктора), которые уменьшали количество «значимых» барьеров: наличие у пациента высшего образования ($p=0,045$) и опекуна или партнёра ($p=0,009$). В то же время увеличение возраста, наоборот, сопровождалось ростом количества барьеров.

Таблица 4

Многофакторная модель линейной регрессии для группы социально-демографических характеристик, ассоциированных с количеством барьеров у пациентов с СИБС, набравших 1 балл по шкале SEAMS ($R^2=0,129$; $p=0,001$)

Table 4

Multivariate model by linear regression for the set of socio-demographic characteristics associated with the number of barriers in patients with SCAD that got 1 point by SEAMS ($R^2=0,129$; $p=0,001$)

Характеристика	Коэффициент	95% ДИ	p
Высшее образование	-0,538	-1,066–0,011	0,045
Наличие опекуна/партнёра	-0,790	-1,378–0,203	0,009
Возраст	0,021	-0,007–0,048	0,140

Примечания: Коэффициент — увеличение/уменьшение количества барьеров при влиянии оцениваемой характеристики; R^2 — коэффициент детерминации; ДИ — доверительный интервал.

Notes: Коэффициент — increase/decrease of the number of barriers under influence by the estimated characteristic; R^2 — coefficient of determination; ДИ — confidence interval.

Таким образом, «совершенно не уверенными» в преодолении отдельных барьеров чаще оказывались пожилые пациенты без высшего образования и проживающие в одиночестве.

Обсуждение / Discussion

Приверженность фармакотерапии имеет важное значение для достижения положительных результатов при лечении больных ИБС [16]. Немаловажную роль в формировании оптимального уровня приверженности играет уверенность пациента в своей способности соблюдать врачебные рекомендации по поводу приёма лекарственных препаратов [17].

Предыдущие наши работы были посвящены определению степени соблюдения больными СИБС врачебных рекомендаций относительно приёма ЛП и её коррекции с помощью комплексной программы «Фармацевтическая опека» на уровне первичного звена оказания медицинской помощи [8, 9]. В настоящей работе изучались барьеры к формированию оптимальной приверженности фармакотерапии, а также взаимосвязь между недостаточной уверенностью пациента в их преодолении с социально-демографическими характеристиками.

В результате проведённого исследования было установлено, что около половины пациентов при опросе по шкале SEAMS набрали от 33,5 (Q1) до 37,0 (Q3) при минимуме в 13 баллов (медиана 35,0). Уверенность наших пациентов в преодолении барьеров к приверженности оказалась на более высоком уровне, по сравнению с результатами похожего исследования в США (32,0; 26,0–30,0), где авторы также использовали шкалу SEAMS при опросе амбулаторных больных ИБС [18].

Полученные нами результаты о распространённости барьеров, связанных с особенностями назначаемой фармакотерапии, согласуются с работами других исследователей. Барьер «побочные эффекты» действительно можно считать одним из наиболее распространённых среди пациентов с ССЗ [19–24], а необходимость приёма большого количества ЛП, согласно литературе, может явиться препятствием для 20–30% пациентов с ИБС [25, 26].

Определённые проблемы, ведущие к появлению значимых барьеров, носили непреднамеренный характер. Установлено, что 3 из 4 барьеров были связаны с забывчивостью пациента, которая проявляла себя в различных условиях — изменение планов на день, большая загруженность делами или отсутствие контроля и напоминаний со стороны окружающих. Подобные результаты выявлялись и други-

ми исследователями [21, 22, 26–29]. Критическими являются ситуации, когда пациент теряет доступ к своим препаратам при длительном нахождении вне дома — это почти каждый четвёртый больной СИБС, согласно нашим результатам. Исследователи из Индии по результатам своей работы также сообщили, что одной из частых причин снижения приверженности среди пациентов с перенесённым ишемическим инсультом являлись путешествия и поездки (27%) [21].

При рассмотрении взаимосвязи распространённости барьеров к приверженности с социально-демографическими характеристиками пациента с СИБС нами были определены наиболее значимые факторы: возраст, образование и одиночество. Коллеги из Китая в своей работе также показали, что одинокие пациенты были меньше других осведомлены о важности строгого соблюдения режима приёма ЛП, и тоже выявили взаимосвязь между количеством барьеров и возрастом, однако уязвимыми у них оказались более молодые пациенты [30].

Полученные результаты показывают актуальность направления разработки вмешательств, нацеленных на устранение барьеров к приверженности и повышение её общего уровня среди пациентов с ССЗ. Это позволит индивидуализировать работу с больными и повысить эффективность применения поведенческих и/или образовательных интервенций.

Образовательные вмешательства могут применяться медицинскими работниками (врачами или провизорами) в группах пациентов или индивидуально для устранения барьеров, связанных с намеренной неприверженностью. Данный подход может быть реализован в виде таких стратегий, как выдача печатных материалов, фармацевтическое консультирование и распространение аудиовизуальных материалов [31, 32]. Отдельно внимание следует уделить непреднамеренному несоблюдению пациентами режима приёма ЛП. Стратегии поведенческих вмешательств также разнообразны: напоминания, упрощение режимов дозирования, вспомогательные инструменты и т. д. [32, 33]. В особенно сложных ситуациях требуется применение комплексных программ, комбинирующих образовательные и поведенческие стратегии.

Так, описанное в нашей предыдущей работе комплексное вмешательство «ФАРМОПЕКА» позволило не только улучшить уровень приверженности фармакотерапии среди пациентов с СИБС, но и повысить их устойчивость к барьеру «побочные эффекты ЛП». Более скромные, но тем не менее положительные результаты были получены и в отношении

других значимых барьеров («кратность приёма ЛП более одного раза в сутки» и «ежедневный приём нескольких ЛП»), которые остались у пациентов группы вмешательства практически на исходном уровне, тогда как в группе контроля наблюдалось серьёзное падение устойчивости к ним за 12-месячный период [8]. Данные обстоятельства указывают на возможность и необходимость усовершенствования подходов к индивидуальной коррекции имеющихся у пациентов барьеров к лечению.

Таким образом, предполагается, что осознание необходимости соблюдения фармакотерапии и помощь в поддержании непрерывности приёма ЛП среди пожилых и одиноких пациентов с СИБС, посредством применения различных вмешательств, позволят достигать поставленных задач лечения с большей эффективностью.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В качестве объекта исследования были выбраны пациенты только одного амбулаторно-поликлинического учреждения. Полученные результаты следует подтвердить в дальнейшем на большей выборке больных СИБС.

Заключение / Conclusion

Настоящее исследование продемонстрировало, что среди амбулаторных больных СИБС уверенность в возможности сохранять свою способность соблюдать врачебные рекомендации относительно приёма ЛП на приемлемом уровне может ослабляться при столкновении с различными барьерами, риск

возникновения которых возрастает при увеличении возраста пациента, отсутствии высшего образования и проживании в одиночестве. Полученные результаты могут быть использованы при разработке индивидуальных программ по улучшению приверженности фармакотерапии среди пациентов с СИБС на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Conflict of interest. All authors declare that there is no conflict of interest in relation to this publication.

Участие авторов. *Фитилёв С. Б.* — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; *Возжаев А. В.* — разработка плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; *Шкребнёва И. И.* — сбор первичных данных, редактирование текста рукописи; *Клюев Д. А.* — сбор первичных данных, анализ литературных данных, статистический анализ; *Оваева А. О.* — сбор первичных данных, анализ литературных данных.

Participation of authors. *Fitilev SB* — development of the concept of the work, final approval of the manuscript; *Vozzhaev AV* — development of the work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; *Shkrebniova II* — collection of primary data, editing of the text of the manuscript; *Kliuev DA* — collection of primary data, analysis of literary data, statistical analysis; *Ovaeva AO* — collection of primary data, analysis of literary data.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович

SPIN-код: 8287-8456

д. м. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН, Москва, Российская Федерация

Возжаев Александр Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN-код: 8637-8963

д. фарм. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Sergey B. Fitilev

SPIN code: 8287-8456

Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Alexander V. Vozzhaev

Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN code: 8637-8963

Dr. Sci. (Pharm.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Шкребнёва Ирина Ивановна

SPIN-код: 1105-5760

к. м. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Клюев Дмитрий АлексеевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN-код: 8960-7798

к. фарм. н., ассистент, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Оваева Анна ОлеговнаORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>

студент, Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Irina I. Shkrebniova

SPIN code: 1105-5760

PhD, Cand. Sci. Med., associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Dmitry A. KliuevORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN code: 8960-7798

PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Anna O. OvaevaORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>

student, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Chowdhury R, Hassan Khan, Emma Heydon et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J.* 2013;34(38):2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295
2. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am. J. Med.* 2012;125(9):882–887.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013
3. Huber CA, Matthias R Meyer et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin. Ther.* 2019;41(1):107–17. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.012
4. Лукьянов М. М., Козминский А. Н., Марцевич С. Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесённого ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):207–12. [Loukianov MM, Kozminsky AN, Martsevich SYu et al. Patients with Combination of Chronic Heart Failure, Hypertension and History of Myocardial Infarction: Clinical and Anamnestic Characteristics, Administration of ACE Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β -Blockers and Adherence to the Drug Therapy (Data of Outpatient Registry RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):207–12. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212
5. Индукаева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В. и др. Оценка качества жизни, психологического статуса, приверженности лечению и профилактики у пациентов территориальной поликлиники. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):50–5. [Indukaeva EV, Makarov SA, Gruzdeva OV, et al. Life quality, psychological state, treatment and prevention adherence evaluation in local polyclinic patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):50–5. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-50-55
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(5):487–97. doi: 10.1056/NEJMr050100
7. Padilha JC, Santos VB, Lopes CT, Lopes JL. Prevalence of pharmacological adherence in patients with coronary artery disease and associated factors. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2021 Sep 3;29:e3464. doi: 10.1590/1518-8345.4554.3464
8. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А. и др. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы «Фармацевтическая опека» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3069. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Kliuev DA, et al. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3069. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3069
9. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А., Шкребнёва И. И. Многофакторный анализ приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):44–52. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Kliuev DA, Shkrebniova II. Multivariate analysis of medication adherence among outpatients with stable coronary artery disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021; (4):44–52. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-4-44-52
10. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health.* 1999; 14(1):1–24. doi: 10.1080/08870449908407311
11. Unni EJ, Farris KB. Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults. *Patient Educ. Couns.* 2011;83(2):265–8. doi: 10.1016/j.pcc.2010.05.006
12. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol. Rev.* 1977;84(2):191–215. doi: 10.1037//0033-295x.84.2.191
13. Lamarche L, Tejpal A, Mangin D. Self-efficacy for medication management: a systematic review of instruments. *Patient Prefer. Adherence.* 2018 Jul 20;12:1279–87. doi: 10.2147/PPA.S165749
14. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014 Mar;77(3):427–45. doi: 10.1111/bcp.12194
15. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J. Nurs. Meas.* 2007;15(3):203–19. doi: 10.1891/106137407783095757
16. Sotorra-Figuerola G, Ouchi D, Giner-Soriano M, Morros R. Impact of adherence to drugs for secondary prevention on mortality and cardiovascular morbidity: A population-based cohort study. IMPACT study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2021 Sep;30(9):1250–7. doi: 10.1002/pds.5261
17. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *Am. J. Med.* 2013 Aug;126(8):693–700.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.033
18. Kripalani S, Schmotzer B, Jacobson TA. Improving Medication Adherence through Graphically Enhanced Interventions in Coronary Heart Disease (IMAGE-CHD): a randomized controlled trial. *J. Gen. Intern. Med.* 2012 Dec;27(12):1609–17. doi: 10.1007/s11606-012-2136-z
19. Daniel H, Christian W, Robin H, et al. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Sci. Rep.* 2019;9(1):12079. doi: 10.1038/s41598-019-48540-3
20. Lauffenburger JC, Isaac T, Bhattacharya R et al. Prevalence and Impact of Having Multiple Barriers to Medication Adherence in Nonadherent Patients With Poorly Controlled Cardiometabolic Disease. *Am. J. Cardiol.* 2020;125(3):376–82. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.043

21. Shani SD, Sylaja PN, Sankara Sarma P, Raman Kutty V. Facilitators and barriers to medication adherence among stroke survivors in India. *J. Clin. Neurol.* 2021;88:185–90. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.019
22. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA, et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann. Pharmacother.* 2005;39(11):1792–7. doi: 10.1345/aph.1G249
23. Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG. Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191817. doi: 10.1371/journal.pone.0191817
24. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J. Clin. Lipidol.* 2012 May-Jun;6(3):208–15. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
25. Ehrler F, Gschwind L, Meyer P, et al. SMART-MEDS: Development of a Medication Adherence App for Acute Coronary Syndrome Patients based on a Gamified Behaviour Change Model. *AMIA Annu. Symp. Proc.* 2018; 2018:413–21.
26. Zullig LL, Stechuchak KM, Goldstein KM, et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015;21(6):479–85. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.6.479
27. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *Int. J. Pharm. Pract.* 2019;27(3):223–31. doi: 10.1111/ijpp.12491
28. Haldane V, Koh JJK, Srivastava A, et al. User Preferences and Persona Design for an mHealth Intervention to Support Adherence to Cardiovascular Disease Medication in Singapore: A Multi-Method Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(5):e10465. doi: 10.2196/10465
29. Molloy GJ, Messerli-Bürgy N, Hutton G, et al. Intentional and unintentional non-adherence to medications following an acute coronary syndrome: a longitudinal study. *J. Psychosom. Res.* 2014;76(5):430–2. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.007
30. Yu M, Wang L, Guan L et al. Knowledge, attitudes, and barriers related to medication adherence of older patients with coronary heart disease in China. *Geriatr. Nurs.* 2022;43:235–41. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.12.001
31. Shi B, Liu X, Dong Q, et al. The Effect of a WeChat-Based Tertiary A-Level Hospital Intervention on Medication Adherence and Risk Factor Control in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Multicenter Prospective Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021 Oct 27;9(10):e32548. doi: 10.2196/32548
32. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, et al. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;5(5):CD012419. doi: 10.1002/14651858.CD012419.pub2
33. Bond Z, Scanlon T, Judah G. Systematic Review of RCTs Assessing the Effectiveness of mHealth Interventions to Improve Statin Medication Adherence: Using the Behaviour-Change Technique Taxonomy to Identify the Techniques That Improve Adherence. *Healthcare (Basel).* 2021 Sep 28;9(10):1282. doi: 10.3390/healthcare9101282

Риски выхода поправок к протоколам клинических исследований в зависимости от года их проведения

© Елескина А. А., Пятигорская Н. В., Филиппова О. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Ни одно клиническое исследование не может быть инициировано и проведено без соответствующего протокола клинического исследования. Любое изменение информации, касающееся безопасности и здоровья пациентов в ходе испытаний, должно быть записано и утверждено в форме поправки к протоколу клинического исследования, что является время- и финансово затратным процессом для Спонсоров этих исследований. **Цель.** Анализ вероятности выхода поправок к протоколам клинических испытаний для определения наиболее «уязвимого» периода для их появления в ходе исследований. **Материалы и методы.** Представлены результаты анализа протоколов клинических исследований, утверждённых органами здравоохранения России в течение трёх лет, с 2017 по 2019 год включительно. Всего было изучено 20 протоколов и 39 поправок. **Результаты.** За первый год исследований была выпущена 21 поправка, что составляет чуть больше половины (54%) от общего количества изменений. За второй год испытаний было выпущено 12 поправок (31%). За третий год КИ было внесено лишь 3 поправки (7%) и за четвёртый — 4, что составляет 8% от общего количества. **Выводы.** Самое большое количество поправок к протоколам выходило в первые два года проведения КИ. Таким образом, они являются самыми «опасными» годами в жизни клинического исследования в связи с проверкой разработанного протокола в реальных условиях проведения испытаний. Эти первые два года показывают, насколько протокол был тщательно продуман, насколько он соответствует требованиям регуляторных органов, критериям и рекомендациям ассоциаций специалистов, насколько реально выполнимы и эффективны различные критерии и процедуры, относящиеся к пациентам.

Ключевые слова: клинические исследования; протокол клинического исследования; поправки к протоколу клинического исследования; испытания лекарственных препаратов

Для цитирования: Елескина А. А., Пятигорская Н. В., Филиппова О. В. Риски выхода поправок к протоколам клинических исследований в зависимости от года их проведения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):35–41. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-35-41>

Поступила: 13 апреля 2023 г. **Принята:** 14 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Risks of clinical trial protocol amendments according to duration of the trial

© Anastasiya A. Eleskina, Natalya V. Pyatigorskaya, Olga V. Filippova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. No clinical trial could be initiated and conducted without appropriate clinical trial protocol. Any change in information relating to patients' safety and health during the trial must be recorded and approved by a form of amendment to the clinical trial protocol, which is a time-consuming and financially expensive process for the Sponsors of these studies. **Goal.** To analyze the probability of releasing of clinical trials protocols amendments and to determine the most "pregnable" period for their occurrence in the course of the trials. **Materials and Methods.** The results of clinical trial protocols analysis are presented, which were approved by Russian Health Authorities between three years from 2017 to 2019 inclusive. In total, 20 protocols and 39 amendments were analyzed. **Results.** In the first year of the study, 21 amendments were issued, representing slightly more than half (54%) of the total number of amendments. During the second year, 12 amendments were issued, (31%). For the third year of the trial, only 3 amendments (7%) were made and for the fourth — 4, which is 8% of the total. **Conclusion.** The largest number of protocol amendments came out at first two years of clinical trial. Thus, they are the most "dangerous" years in the life of a clinical study in connection with the examination of developed protocol in real life. These first two years show how carefully the protocol was designed, how it meets the requirements of regulatory authorities, criteria and recommendations of professional associations, how feasible and effective the various criteria and procedures are.

Keywords: clinical trial; clinical trial protocol; clinical trial protocol amendments; drug trials

For citation: Eleskina AA, Pyatigorskaya NV, Filippova OV. Risks of clinical trial protocol amendments according to duration of the trial. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):35–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-35-41>

Received: April 13, 2023. **Accepted:** April 14, 2023. **Published:** June 30, 2023

Актуальность / Relevance

Клиническое исследование (КИ) является важной стадией в жизненном цикле любого лекарственного препарата (ЛП), поскольку именно на этом этапе определяется степень эффективности ЛП [1] и подтверждается его профиль безопасности [2].

По данным FDA [3], первая стадия КИ длится несколько месяцев, вторая стадия может продолжаться от нескольких месяцев до двух лет, а третья стадия длится от года до четырёх лет. Первые три фазы исследований являются основополагающими, так как после их успешного проведения уполномоченные органы могут выдать разрешение на вывод препарата на рынок.

Клинические исследования — не только длительный, но и дорогостоящий процесс. Согласно аналитическим данным [4], средняя цена проведения исследования от написания протокола до окончательного утверждения отчёта о клиническом исследовании составляет 3,4 млн \$, 8,6 млн \$ и 21,4 млн \$ для 1, 2 и 3-й фазы соответственно. Таким образом, основной задачей Спонсоров исследований является оптимизация стоимости вывода препаратов на рынок и сроков их испытаний [5].

Каждое КИ проводится на основе главного документа исследования — протокола — своеобразной инструкции по проведению КИ, в которой описывается, как и зачем оно будет проводиться [6–13]. Любые изменения в ходе проведения исследований, затрагивающие безопасность и благополучие пациентов, а также чёткие инструкции для исследовательских команд обязаны быть задокументированы в виде выпуска поправки протокола КИ. Дополнительной целью выпуска поправки является подстраховка от финансовых потерь в виде дорогостоящих закрытий испытаний [14].

Согласно исследованиям центра Тафтса [15], затраты на реализацию существенной поправки составили 141 000 долларов США за протокол этапа II и 535 000 долл. США за протокол этапа III. Соответственно, при планировании исследования желательно предусмотреть возможность дополнительного финансирования исследования с целью внесения необходимых поправок в протокол. Следовательно, необходимо предвидеть риски появления поправок на разных этапах КИ.

Цель исследования — анализ вероятности появления поправок к протоколу клинического исследования на протяжении проведения КИ, чтобы определить, какой из периодов является наиболее «опасным» для выхода поправок к протоколам.

Материалы и методы / Materials and methods

Объектами исследований являются протоколы клинических исследований, проводимых в различных терапевтических областях, утверждённых органами здравоохранения России в течение трёх лет, с 2017 по 2019 год включительно, с целью установления рисков коррекции протоколов в зависимости от года исследования. На момент анализа 3 исследования из 20 были в активном статусе, их время проведения составляло 7 лет, 6 лет и 4 года. Продолжительность остальных клинических исследований составила 3–4 года.

Основными методами исследования являются: литературный поиск, сравнительный и кластерный анализ.

Результаты / Results

Всего было обнаружено 39 поправок. За первый год исследований была выпущена 21 поправка, что составляет чуть больше половины (54%) от общего количества изменений. За второй год испытаний было выпущено 12 поправок (31%). За третий год КИ было внесено лишь 3 поправки (7%) и за четвёртый — 4, что составляет 8% от общего количества. Отметим, что 9 исследований на данный момент ещё не завершены, поэтому есть вероятность внесения изменений в эти протоколы. 2 протокола из этих 9 будут прекращены досрочно в связи с большим недобором пациентов в мире из-за редкой нозологии заболевания.

Изменению подверглись 367 пунктов протоколов. За первый год КИ было исправлено 156 пунктов (42%). В протоколы, вышедшие во второй год КИ, было внесено 134 пункта изменений (36%), на третьем году исследований было внесено 48 пунктов поправок (13%). Наименьшее количество правок было внесено в протоколы, вышедшие в четвёртый год проведения испытаний, 35 пунктов изменений составили 9% от общего количества.

Затраты на внесение поправок во многом зависят от того, что именно необходимо скорректировать в исследовании. Наиболее часто поправки протоколов затрагивали следующие пункты: график процедур, критерии включения/исключения, приложения, сопутствующую терапию, цели и конечные точки, нежелательные явления, общую информацию об исследовании, меры контрацепции и беременность. Данные о распределении поправок за первый, второй, третий и четвёртый года исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количество правок, внесённых в основные разделы протоколов в зависимости от длительности исследования

Table 1

The number of amendments made in protocols' main sections depending on the study duration

Раздел протокола	Кол-во изменений за 1-й год исследования	Кол-во изменений за 2-й год исследования	Кол-во изменений за 3-й год исследования	Кол-во изменений за 4-й год исследования
График процедур	21	9	-	6
Критерии включения	9	9	1	-
Критерии исключения	12	7	1	-
Приложения	12	4	3	1
Сопутствующая терапия	9	3	-	-
Цели и конечные точки	6	6	7	4
Нежелательные явления	7	6	2	4
Общая информация об исследовании	5	13	5	-
Меры контрацепции и беременность	3	2	4	-

Обсуждение / Discussion

Все разделы, подвергшиеся коррекции, являются основополагающими для проведения клинических исследований в связи с безопасностью пациентов и организацией самих испытаний, кроме раздела «Общая информация об исследовании».

Как видно из табл. 1, раздел «График процедур» является наиболее часто изменявшимся разделом в протоколах. Из 367 правок в этот раздел было внесено 36 пунктов обновлений. При этом изменения вносились в 1, 2, 4-й год КИ, т. е. на протяжении всего исследования. В то же время риск появления поправок в этом разделе постепенно снижался: количество корректировок в этом пункте в два раза меньше в протоколах, вышедших за второй год испытаний, и в три раза меньше в вышедших за четвёртый год по сравнению с протоколами за первый год исследований.

Одна из причин, почему приходится корректировать график процедур, в том, что исходно планируется избыточное количество обследований. Раздел «Процедуры исследования» до начала исследований разрабатывался так, что пациенты должны были подвергаться значительному количеству различных манипуляций и предписаний для их выполнения. Оказалось, что в реальной практике предусмотренные анализы не давали дополнительной информации о состоянии пациентов. Одним из примеров избыточного планирования процедур в протоколах являлась оценка эпизодов гипогликемии, которая впоследствии была упрощена, так она была более

всесторонней и подробной, чем рекомендуемые регулятором критерии оценки в одной из стран, в которых проводились исследования. С другой стороны, иногда данный раздел был не полностью продуман, так, не учитывалась вероятность увеличения периода скрининга. Также в некоторых случаях не были учтены важные моменты для оценки влияния препарата на системы органов и здоровье пациентов, которые выявлялись в ходе исследования, что было невозможно предвидеть. В некоторых случаях процедуры были добавлены по просьбе регуляторных органов и в связи с несоответствием рекомендациям группы по координации клинических исследований. Основная масса подобных ошибок и погрешностей выявлялась в первый год исследования.

Во второй год испытаний адаптация пункта «Процедуры исследования» продолжалась. Данная оптимизация выражалась в более детальной проработке оценки возможного влияния исследуемого препарата на здоровье пациентов. Более того, в некоторых поправках корректировки вносились в ответ на пандемию вируса COVID-19 2020 года, то есть в ответ на внешние обстоятельства.

На третий и четвёртый год исследований количество изменений в данном разделе резко снижается. Поправки, появившиеся на четвёртый год проведения исследований, были связаны не с адаптацией протокола, а с обновлением данных о безопасности исследуемого препарата. Это потребовало включения дополнительных обследований пациентов для контроля безопасности применения препарата.

Раздел «Процедуры исследования» является важной составляющей любого протокола, так как различные диагностические процедуры позволяют изучить влияние и эффективность исследуемого препарата, а также оценить состояние здоровья пациентов. Неадекватные методы оценки делают сомнительными результаты всего исследования. То, что исходные протоколы предусматривали огромное число анализов для оценки текущего состояния участников исследований, объяснимо, однако следует уделять больше внимания рекомендациям различных клинических ассоциаций, стандартам лечения и прочим документам, регламентирующим лечение соответствующей патологии. Также желательно до разработки протокола выработать стратегию оценки состояния здоровья по окончании исследования по сравнению с исходным. В двух случаях изменения были инициированы для обеспечения безопасности пациентов в связи с пандемической ситуацией и обновлением данных о безопасности препарата. Следовательно, в бюджете исследования следует предусмотреть подобные обстоятельства (форс-мажор).

Раздел «Критерии включения» также подвергался значительным изменениям. Количество изменений в этом разделе в поправках к протоколам, вышедших за первые года исследований, является одинаковым по сравнению с поправками за вторые года КИ. Несмотря на равное количество корректировок за первый и второй год исследований, в первом случае они по большей части были инициированы по причине уточнения информации о влиянии препарата на фертильность мужчин и женщин, а во втором с включением мужчин в исследование по изучению эффективности терапии против рака молочной железы в соответствии с проектом FDA. Таким образом, изменения в данном разделе предугадать и избежать их было нельзя. На третьем году исследований было лишь одно изменение в данном пункте, на четвёртом году клинических испытаний корректировки отсутствовали совсем.

Исправления в пункте «Критерии исключения» были внесены поправками, вышедшими в первые три года клинических исследований. На четвёртом году изменения в данном разделе отсутствовали. По запросу регулирующих органов были исключены пациенты с известной аллергией на родственные соединения препарата или на вспомогательные вещества в его составе, было принято решение не включать в исследование пациентов с артериальной гипертензией III степени и определёнными заболеваниями в сочетании с повышенным содержанием

эозинофилов, а также были детализированы методы контрацепции.

Во второй год испытаний количество изменений в два раза меньше по сравнению с первым годом. Были удалены некорректные критерии, добавлены новые для внесения ясности в отношении других критериев, были исправлены опечатки. Часть из этих критериев была обновлена по причине изменения разрешённой сопутствующей терапии для пациентов, в другие критерии были внесены уточнения времени проведения скрининга, были конкретизированы критерии, связанные с наличием у пациентов определённых заболеваний.

Наименьшее число исправлений было внесено за третий год КИ, оно было всего лишь одно, вследствие уточнения информации о метаболизме исследуемого препарата была определена длительность периода полувыведения препарата из плазмы крови. В связи с этим появилась необходимость обновить информацию о длительности контрацепции пациентов с сохранённой детородной функцией и пациентов мужского пола, а также о необходимости анализа влияния на беременность после прекращения лечения. На четвёртом году исследований правок не было.

Можно сделать вывод, что данный раздел «Критерии исключения» претерпел достаточно объёмные изменения для хода испытаний за три года исследований. При этом за третий год хода испытаний инициированные изменения касались уточнения информации о метаболизме исследуемого препарата. В остальные года корректировки вносились для более подробного разъяснения критериев включения по той или иной причине, при этом исключение пациентов с известной аллергией на родственные соединения и с теми или иными заболеваниями можно было предусмотреть на стадии разработки протоколов.

Количество поправок в раздел приложений протоколов КИ имело обратную корреляцию с длительностью КИ: наибольшее количество правок было за первый год исследований, за второй в три раза меньше, за третий год — в четыре раза меньше. За четвёртый год испытаний было инициировано лишь одно изменение в данном разделе. Правки были связаны с корректировкой опросников для пациентов, с добавлением в исследование новых стран и специфичными для них требованиями, включены дополнительные разъяснения, касающиеся критериев ответа на лечение. Вероятно, части изменений с опросниками можно было избежать на стадии разработки протоколов. Включение дополнительных

стран в международные исследования происходило по ходу испытаний, в связи с чем потребовалось приведение протокола в соответствие локальным нормативным требованиям. Критерии ответа на лечение были скорректированы по ходу лечения пациентов; это изменение предвидеть было сложно.

Корректировки, связанные с сопутствующей терапией, внесённые только на первом и втором году исследований, по большей части относятся к удалению/запрещению или изменению разрешённых сопутствующих препаратов по причине возможного риска системного взаимодействия лекарственных средств между собой, в период скрининга и лечения.

Равные по количеству и значимости правки за первый и второй год исследований были внесены в раздел «Цели и конечные точки». Наибольшее количество правок было зафиксировано на третьем году проведения исследования, и наименьшее количество корректировок было отмечено на четвёртом году испытаний. В рамках первого года испытаний была изменена основная цель исследования, добавлены формальная поисковая точка и две третичные поисковые конечные точки. Незначительные обновления и изменения формулировок по конечным точкам были сделаны для согласования формулировок в ходе исследования молекулы.

Во второй год КИ изменения были связаны с обновлением/удалением существующих целей и конечных точек, а также внедрением дополнительной первой вторичной цели в рамках одного из исследований в связи с рекомендациями FDA.

На третьем году исследований были внесены дополнительные новые конечные точки и поисковые цели, были уточнены определения периода лечения и периода перекрёстного лечения, обновлены контрольные точки, так как, по общему мнению, наилучший быстрый ответ будет достигнут в конце индукционной фазы, также были изменены некоторые формулировки и уточнены оцениваемые показатели.

Самые незначительные изменения данный раздел претерпел на четвёртом году исследований. Они касаются добавления вторичной цели по запросу регулирующих органов, в остальных пунктах изменения были связаны с удалением дублирующейся информации по критериям ответа международной рабочей группы по изучению данного заболевания.

Раздел «Нежелательные явления» является пунктом, в который вносили правки на протяжении всего исследования. Практически равное количество пунктов было изменено за первый и второй год КИ. Наименьшее количество исправлений было внесено за третий год испытаний. За четвёртый год было

скорректировано чуть меньше пунктов, чем за первый и за второй. Изменения, относящиеся к первому году исследований, связаны с пояснениями параметров, когда обострение заболевания должно регистрироваться как нежелательный эффект ЛП. Обновлялись меры по лечению нежелательных явлений, связанных с приёмом исследуемого препарата. К нежелательным явлениям, представляющим особый интерес, было отнесена беременность у женщины — партнёрши участника мужского пола.

В контексте второго года испытаний по просьбе BfArM было инициировано добавление нового нежелательного явления в сочетании с сопутствующей терапией, были изменены инструкции при передозировке не являющимся исследуемым препаратом и по регистрации бессимптомной передозировки в качестве стандартного нежелательного явления, определения критериев для явлений, соответствующих определению НЯ, и определение понятия «передозировка препаратом».

За третий год исследований данный раздел не подвергался каким-либо значимым для испытаний изменениям, только лишь была введена новая формулировка, касающаяся введения дополнительных первичных документов.

В поправках к протоколам, вышедших за четвёртый год исследований, изменения касаются редакции инструкций по сообщению о серьёзных нежелательных явлениях, по действиям в случае передозировки не являющимся исследуемым лекарственным препаратом, также были обновлены категории нежелательных явлений, представляющих особый интерес, и была изменена политика в отношении запросов отчётов о госпитализации.

В целом, можно сказать, что корректировки в данном разделе неизбежны на всех годах проведения исследований, так как информация о здоровье пациентов постоянно мониторируется и, соответственно, обновляется. В связи с этим меняется и подход к отнесению той или иной реакции пациента к тому или иному типу нежелательных явлений.

Количество изменений, касающихся общей информации об исследовании, было равно в первый и третий год испытаний, и за второй год их число выросло более чем в 2 раза по сравнению с первым и третьим годом.

В первый год в описании исследования были добавлены цели для обеспечения широкого спектра вариантов фоновой терапии, было увеличено количество участников для обеспечения 90% статистической мощности, было добавлено новое показание к применению препарата и обновлена статистика

по заболеваемости (рак молочной железы в США за 2019 год).

Наиболее значимые исправления во второй год касались введения дополнительных анализов/оценок из-за риска реактивации гепатита В при применении карфилзомиба, добавления предела общего количества активных курильщиков, включаемых в исследование, для избегания чрезмерно высокого количества таких участников.

В одно из исследований было принято решение включить мужчин, поэтому было обновлено название исследования, а также был скорректирован общий дизайн исследования.

В рамках третьего года стоит отметить корректировки в описании исследования в связи с добавлением нового критерия включения, во введении и обосновании в связи с обновлением информации в руководстве ESC/EAS по лечению дислипидемий и представленной на рынке новой лекарственной формой в виде двухслойной таблетки ИЛП.

На четвёртом году испытаний изменения в данный раздел протокола не вносились.

Изменения присутствовали в данном разделе стабильно за все года исследования. Корректировки вносились для согласования с остальными пунктами протоколов.

Незначительные изменения на первом году испытаний в разделе «Беременность и контрацепция» относились к разъяснению методов контрацепции и противозачаточных методов, необходимость которых была выявлена на старте исследования, на втором году обновили информацию о сборе случаев беременности и о сроках уведомления Спонсора при подтверждении беременности. Самые значительные по количеству и серьёзности изменения произошли на третьем году течения исследования. Они связаны с увеличением продолжительности использования контрацепции для женщин-пациенток детородного возраста и пациентов мужского пола в связи с обновлёнными показателями фармакокинетики. На четвёртом году КИ изменения отсутствовали.

Заключение / Conclusion

Самое большое количество поправок к протоколам выходило в первые два года проведения КИ. Таким образом, они являются самыми «опасными» годами в жизни клинического исследования. Первый и второй года проведения исследований являются самыми видоизменёнными в связи с проверкой разработанного протокола в реальных условиях прове-

дения испытаний. Эти первые два года показывают, насколько протокол был тщательно продуман, насколько он соответствует требованиям регуляторных органов, критериям и рекомендациям ассоциаций специалистов, насколько реально выполнимы и эффективны различные критерии и процедуры, относящиеся к пациентам. В этот период наиболее высок риск внесения поправок в такие разделы, как график процедур, критерии включения и исключения, сопутствующая терапия.

Некоторые пункты протокола требуют повышенного внимания со стороны Спонсоров на протяжении всех четырёх лет (нежелательные явления, приложения, цели и конечные точки). Вероятность внесения поправок в эти разделы существует практически до завершения КИ.

Анализ протоколов и поправок к ним показывает, что некоторые первоначальные протоколы были продуманы не совсем тщательным образом, и часть изменений можно было предотвратить на стадии разработки протоколов. С другой стороны, значительная часть поправок не могла быть предвидена, что необходимо учесть при планировании КИ и бюджета на его проведение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

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

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

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

Участие авторов. Елескина А. А. — разработка идеи и проведение работы, анализ и интерпретация результатов, создание таблицы, обработка литературы, написание текста; Филиппова О. В., Пятигорская Н. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Eleskina AA — concept formation and work, analysis and interpretation of result, making tables and graphs, processing of literature, writing text; Filippova OV, Pyatigorskaya NV — writing text, editing, final approval.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елескина Анастасия Александровна**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-6728>

соискатель на получение учёной степени кандидата наук ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Пятигорская Наталья Валерьевна

e-mail: osipova-mma@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

д. фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Филиппова Ольга Всеволодовна

e-mail: ffiona@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

д. м. н., профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Anastasiya A. Eleskina**Corresponding author**

e-mail: anastasia.eleskina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-6728>

an external PhD student, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Natalya V. Pyatigorskaya

e-mail: osipova-mma@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Industrial Pharmacy Department, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Olga V. Filippova

e-mail: ffiona@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

Dr. Sci. (Med.), Professor, Industrial Pharmacy Department, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, Tugwell P. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012 Aug 6;13:132. doi: 10.1186/1745-6215-13-132
- Мурашко М. А., Пархоменко Д. В., Асеевская И. Л. и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):182–90. [Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetsckaya IL, et al. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(3):182–90. (In Russ.)].
- Сайт FDA [Электронный ресурс]. [FDA [Internet]. (In Russ.)]. URL: https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies (дата обращения: 20.11.2022).
- Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Jun;16(6):381–2. doi: 10.1038/nrd.2017.70
- Толмачёв А. В., Востокова Н. В. Разработка протокола регистрационного клинического исследования. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2015;(4):54–7. [Tolmachev AV, Vostokova NV. Developing a registration study protocol. *Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoi tekhnike*. 2015;(4):54–7. (In Russ.)].
- Леонова М. В., Асеевская И. Л. Разработка Протокола и Индивидуальной регистрационной карты исследования. *Качественная клиническая практика*. 2001;(2):14–20. [Leonova MV, Asetsckaya IL. Razrabotka Protokola i individual'noi registratsionnoi karty issledovaniya. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2001;(2):14–20. (In Russ.)].
- Guideline for good clinical practice E6(R2) (November 9, 2016).
- Park J, Park S, Kim K, et al. An interactive retrieval system for clinical trial studies with context-dependent protocol elements. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0238290. doi: 10.1371/journal.pone.0238290
- Cruz Rivera S, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Lancet Digit. Health*. 2020 Oct;2(10):e549–e560. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30219-3
- Приказ Минздрава России № 200н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [Order of the Ministry of Health of Russia N 200n of 01 April 2016 "Ob utverzhdenii pravil nadležashchei klinicheskoi praktiki". (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/. Ссылка активна на 03.01.2023.
- Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation № 61-FZ of 12 April 2010. "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Ссылка активна на 01.01.2023.
- Решение № 79 от 3 ноября 2016 г. об утверждении «Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». [Decision № 79 of 3 November 2016 of submitting "Pravil nadležashchei klinicheskoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza". (In Russ.)]. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01411924/cncd_21112016_79. Ссылка активна на 15.01.2023.
- Рекомендация Евразийской экономической комиссии № 11 от 17 июля 2018 г. «О руководстве по общим вопросам клинических исследований». [Recommendation of Eurasian Economic Commission № 11 of 17 July 2018 "O rukovodstve po obshchim voprosam klinicheskikh issledovaniy". (In Russ.)]. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418320/clcr_20072018_11. Ссылка активна на 15.01.2023.
- Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1451–7. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3931
- Getz KA. Acknowledging cycle time impact from protocol amendments. *Applied Clinical Trials*. 2016;25(4/5):16. doi: 10.1177/2168479016632271

Экономические аспекты фиксированных комбинаций гиполипидемических препаратов у больных в группах риска

© Журавлёва М. В.^{1,2}, Фролов М. Ю.³, Лучинин Е. А.⁴, Кокушкин К. А.⁵,
Ларюшкина Е. Д.⁶, Каменева Т. Р.⁶, Кузнецова Е. В.⁶

¹ — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ — ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

⁴ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

⁵ — ГБУ Московской области «Научно-практический центр клинко-экономического анализа»
Министерства здравоохранения Московской области, Красногорск, Российская Федерация

⁶ — ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации. Фактором риска прогрессирования и тяжёлых осложнений выступает гиперхолестеринемия, требующая коррекции. В настоящее время комбинация статинов + эзетимиба считается эффективной медицинской технологией для этой фармакотерапии. В настоящей работе проведён фармакоэкономический анализ фиксированной комбинации (ФК) розувастатина и эзетимиба в сравнении со свободной комбинацией (СК) этих препаратов в таких же дозировках. **Материалы и методы.** На основании данных отечественных эпидемиологических исследований проведено моделирование применения ФК в группе риска в горизонте 1–5 лет с целью экономического анализа. В модель также положены данные об эффективности ФК и СК, прямые медицинские затраты, включая стоимость препаратов, госпитализации, амбулаторного и реабилитационного лечения. Произведён расчёт ICER в сравнении с порогом готовности общества платить. **Результаты.** Применение ФК вместо СК может предотвратить 2960–3055 смертей и 8880–9164 госпитализаций по причине ССЗ. ФК снижает затраты на скорую медицинскую помощь, медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях, а также затраты на реабилитацию на общую сумму 9,3 млрд руб. за пять лет. При этом суммарные затраты на терапию больных ФК (322–379 млрд руб. в год) будут ниже на 13%, чем СК (369–434 млрд руб. в год). При анализе «затраты-эффективность» установили отрицательное значение ICER по сравнению со СК. **Заключение.** Применение ФК является экономически доминантной технологией по сравнению со СК для контроля гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: клинко-экономический анализ; гиперхолестеринемия; статины; эзетимиб; фиксированная комбинация

Для цитирования: Журавлёва М. В., Фролов М. Ю., Лучинин Е. А., Кокушкин К. А., Ларюшкина Е. Д., Каменева Т. Р., Кузнецова Е. В. Экономические аспекты фиксированных комбинаций гиполипидемических препаратов у больных в группах риска. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):42–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-42-52>

Поступила: 31 марта 2023 г. **Принята:** 12 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Economic aspects of the fixed combinations of lipid lowering medicines in group risks patients

© Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Maxim Yu. Frolov³, Evgeny A. Luchinin^{4,6}, Konstantin A. Kokushkin⁵, Elena D. Laryushkina⁶,
Tatiana R. Kameneva⁶, Elena V. Kuznetsova⁶

¹ — Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

² — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
(Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

³ — Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁴ — V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saratov, Russian Federation

⁵ — Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry, Krasnogorsk, Russian Federation

⁶ — Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Cardio-vascular diseases (CVD) are the one of the main reasons of mortality and disability. Hypercholesterolemia is a factor of CVD progression, and thus it should be corrected. Combination of statin + ezetimib is an effective option of a medical technology for this purpose. Pharmacoeconomic analysis of rosuvastatin and ezetimib fixed combination (FC) has been performed in this work in comparison with free combination (FrC) of these drugs. **Materials and methods.** Modelling of FC vs FrC in groups of CVD risk has been performed on 1–5 years horizon based on the local epidemiologic published data with aim of economic analysis. Efficacy of FC and FrC, direct medical costs, including cost of drugs, hospitalizations etc. were taken into account also. ICER has been calculated and compared with willingness to pay. **Results.** FC usage instead FrC can prevent 2960–3055 deaths and 8880–9164 admissions to hospital caused CVD. FC decrease of ambulance cost as well as others direct medical expenditures in compare with FrC treatment on 9,3 bln RUR per 5 years. ICER has been calculated and has negative (dominant) result. **Conclusion.** FC usage is an economic dominant technology in compare with FrC for hypercholesterolemia control.

Keywords: cost-effectiveness analysis; hypercholesterolemia; rosuvastatin; ezetimib; fixed combination

For citation: Zhuravleva MV, Frolov MYu, Luchinin EA, Kokushkin KA, Laryushkina ED, Kameneva TR, Kuznetsova EV. Economic aspects of the fixed combinations of lipid lowering medicines in group risks patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(2):42–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-42-52>

Received: March 23, 2023. **Accepted:** April 12, 2023. **Published:** June 30, 2023

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации. Так, согласно данным Росстата, смертность от ССЗ в Российской Федерации в 2020 г. составила 643,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Этот показатель свидетельствует о сохраняющейся, несмотря на проводимые мероприятия на государственном уровне (профилактика факторов риска, популяризация здорового образа жизни и др.), тенденции к неблагоприятному развитию ситуации с ССЗ в сравнении, например, с европейскими странами, где в 2017 г. он был 119,4 на 100 тыс. населения [2]. Эти данные обуславливают необходимость профилактических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на сведение к минимуму частоты ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. Одним из ведущих факторов риска ССЗ является дислипидемия (ДЛП).

Как известно, современный алгоритм обследования пациента состоит из следующих основных этапов: выявления основных факторов риска и клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра); определения липидного профиля (венозная кровь); оценки сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; исключения/верификации субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования). Скрининг с целью выявления и/или оценки риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет. В европейских странах ССР оценивают по шкале SCORE (2) (Systemic Coronary Risk Evaluation) [3]. Она позволяет рассчитать абсолютный риск смерти от ССЗ в процентах

в течение ближайших 10 лет. Согласно SCORE, выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

До начала гиполипидемической терапии важно уточнить причину ДЛП. К средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), фибраты, препараты, содержащие n-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

В РФ лишь 7% больных с гиперхолестеринемией (ГХС), отнесённых к группам высокого и очень высокого риска, принимают статины. Этого недостаточно для достижения клинической эффективности на популяционном уровне, более того, оценённый экономический ущерб от ССЗ, ассоциированных с ГХС, из-за низкого охвата гиполипидемической терапией составляет не менее 530 млрд руб. ежегодно [5]. Вместе с тем в повседневной практике назначение высоких доз мощных статинов сопряжено с проблемами, одной из самых больших является проблема рисков нежелательных лекарственных реакций: миалгии/миопатии, нарушения функций печени, вероятности развития сахарного диабета, в связи с чем до 50% пациентов, особенно в пожилом возрасте, прекращают предписанный высокодозный режим приёма статинов [6]. Возвращение к лечению статинами у пациентов, перенёвших побочную реакцию, как правило, происходит не ранее чем через год без уверенности в том, что нежелательная реакция не возникнет вновь [7].

Возможным решением данной проблемы могут стать безопасные комбинации статинов в средних дозах и других гиполипидемических препаратов

(с иным механизмом действия). Одним из компонентов такой комбинации может быть эзетимиб, его сочетанный приём со статинами (прежде всего, с розувастатином) является одной из стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. Целесообразным, эффективным, выгодным и разумным решением, с нашей точки зрения, представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина — розувастатина и эзетимиба. В последнее время возможности такого лечения расширяются за счёт фиксированной комбинации (ФК), демонстрирующей как эффективность, так и высокую комплаентность пациентов [8]. Вместе с тем фармакоэкономические аспекты применения ФК, особенно в сравнении с раздельным (свободным) приёмом препаратов, в нашей стране не изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение экономической целесообразности применения ФК розувастатин + эзетимиб для коррекции ГХС у больных в группах риска сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования:

- клинко-экономическое сравнение ФК со свободной комбинацией розувастатина и эзетимиба по данным литературы;

- моделирование исходов применения ФК в группах риска с учётом данных по уменьшению событий при динамике снижения липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Возможность моделирования исходов ГХС в разных группах — после острого коронарного события, с сопутствующим сахарным диабетом;
- экономические расчёты применения ФК в группах риска в горизонте 1–5 лет пошагово с позиции «государства» — анализ влияния на бюджет;
- анализ чувствительности полученных результатов при изменении входных параметров — стоимости препарата(-ов), размера целевой группы, эффективности.

Материалы и методы / Materials and methods

На основании исследований «ЭССЕ-РФ» [4] и «АЙСБЕРГ» [9] была выделена когорта пациентов — мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет с установленной гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Для оценки численности больных использовали данные российских статистических наблюдений (табл. 1).

Таблица 1

Численность целевой популяции

Table 1

Target population size

	2023	2024	2025	2026	2027	Источник
Мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет	62 647 606	63 105 693	63 589 885	64 117 575	64 650 309	https://www.populationpyramid.net/ru/россия
Распространённость ГХС на амбулаторном приёме в РФ	84%					[9]
Пациенты высокого, очень высокого и экстремального риска	75%					[9]
Численность целевой популяции	39 467 992	39 756 587	40 061 628	40 394 072	40 729 695	Рассчитано авторами

Анализ литературы показал отсутствие прямых и непрямых сравнений клинической эффективности ФК и свободной комбинации. Вместе с тем известно, что чем больше приверженность к проводимому лечению, тем выше клинические результаты. Так, в когортном исследовании (29 797 пациентов, получавших статины и эзетимиб на протяжении 5 лет) установлено, что при каждом увеличении приверженности (пропорция дней приёма, *англ.* *propor-*

tion of days covered, $PDC \geq 80\%$) на 10% происходило соответствующее снижение риска ($HR\ 0,90$ [95% $CI\ 0,86–0,94$]) комбинированного СС-события [10].

Для анализа взято исследование, в котором 65% больных получали ФК статина и эзетимиба [11]. Среди пациентов, принимавших свободную комбинацию статина и эзетимиба, 756 чел. (35,5%), 1102 чел. (51,8%) и 271 чел. (12,7%) демонстрировали высокую ($PDC > 75\%$), среднюю и низкую ($PDC < 25\%$) привер-

женность соответственно. Соответствующие цифры для пациентов, получавших ФК, были 1451 чел. (68,2%), 621 чел. (29,2%) и 57 чел. (2,7%), межгрупповые различия всегда статистически значимы (стандартизированная разница: 0,727). По сравнению с пациентами, принимавшими свободные комбинации таблеток, прекращение лечения было ниже среди пациентов на ФК (25,2% vs 46,7%, стандартизированная разница: 0,460). Отношение рисков прекращения лечения было ниже у получавших ФК, чем у тех, кто принимал свободную комбинацию (0,72; 0,69–0,76), независимо от пола, возраста, клинического профиля и действующих веществ (симвастатин/эзетимиб: 0,74; 0,70–0,77; розувастатин/эзетимиб: 0,63; 0,58–0,67). За 9430 человеко-лет наблюдения (в среднем 2,2 года на пациента) произошло 208 СС исходов (52 смерти и 156 госпитализаций). Частота СС-событий составила 222 исхода каждые 10 000 человеко-лет среди пациентов, получавших свободные комбинации, и 219 каждые 10 000 человеко-лет среди тех, кто принимал ФК [11].

Таким образом, несмотря на отсутствие результатов рандомизированных исследований, результаты крупных ретроспективных анализов позволяют

обоснованно допустить более высокую эффективность ФК розувастатин + эзетимиб по сравнению с режимом из нескольких таблеток не только на основании суррогатных точек (влияния на приверженность и постоянство лечения; достижения целевого уровня ХС ЛНП), но и на основании конечных точек — СС исходов (смерть и госпитализации по причине ССЗ).

В расчётах учитывали прямые медицинские затраты. Для этого использовали данные программы государственных гарантий оказания медицинской помощи (табл. 2) [12].

Учитывая, что розувастатин и эзетимиб (в любых комбинациях) не включены в перечень ЖНВЛП, цена на них не зарегистрирована. Поэтому в расчётах использовали опубликованные цены государственных закупок с учётом НДС (табл. 3). Режим приёма соответствовал частоте и кратности, указанной в инструкции по медицинскому применению. Стоимости упаковок препаратов, использованные в расчётах: ФК розувастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг № 30 — 489 руб.; розувастатин 10 мг № 30 — 215 руб.; эзетимиб 10 мг № 30 — 386 руб.

Таблица 2

Стоимость оказания медицинской помощи

Table 2

Cost of medical aid

Исход	Профиль	КСГ	КЗ	Норматив финансовых затрат, руб.	Стоимость оказания медицинской помощи, руб.	
Госпитализация	Гастроэнтерология	st04.003	0,86	39 514	33 982	91 119
	Гематология	st05.004	1,09	39 514	43 070	
	Герiatrics	st38.001	1,5	39 514	59 271	
	Кардиология	st13.001	1,42	39 514	56 110	
	Кардиология	st13.002	2,81	39 514	111 034	
	Кардиология	st13.008	1,61	39 514	63 618	
	Кардиология	st13.009	2,99	39 514	118 147	
	Кардиология	st13.010	3,54	39 514	139 880	
	Неврология	st15.008	1,43	39 514	56 505	
	Неврология	st15.009	2,11	39 514	83 375	
	Неврология	st15.012	1,15	39 514	45 441	
	Неврология	st15.014	2,52	39 514	99 575	
	Неврология	st15.015	3,12	39 514	123 284	
	Неврология	st15.016	4,51	39 514	178 208	
	Неврология	st15.017	0,82	39 514	32 401	
	Прочее	st36.004	0,32	39 514	12 644	

Исход	Профиль	КСГ	КЗ	Норматив финансовых затрат, руб.	Стоимость оказания медицинской помощи, руб.	
Госпитализация	Прочее	st36.005	0,46	39 514	18 176	91 119
	Прочее	st36.008	18,15	39 514	717 179	
	Сердечно-сосудистая хирургия	st25.004	1,01	39 514	39 909	
	Терапия	st27.006	0,78	39 514	30 821	
	Терапия	st27.007	1,7	39 514	67 174	
	Терапия	st27.008	0,78	39 514	30 821	
	Терапия	st27.009	1,54	39 514	60 852	
	Урология	st30.005	0,67	39 514	26 474	
	Хирургия	st31.012	0,76	39 514	30 031	
Амбулатория	Гастроэнтерология	ds04.001	0,89	1 695	1 509	2 293
	Гематология	ds05.001	0,91	1 695	1 543	
	Детская кардиология	ds07.001	0,98	1 695	N/A	
	Кардиология	ds13.001	0,8	1 695	1 356	
	Кардиология	ds13.002	3,39	1 695	5 747	
	Неврология	ds15.002	1,75	1 695	2 967	
	Неврология	ds15.003	2,89	1 695	4 900	
	Педиатрия	ds22.002	0,89	1 695	1 509	
	Прочее	ds36.003	0,46	1 695	780	
	Прочее	ds36.002	0,56	1 695	949	
	Сердечно-сосудистая хирургия	ds25.001	1,84	1 695	3 120	
	Травматология и ортопедия	ds29.004	1,05	1 695	1 780	
	Урология	ds30.001	0,8	1 695	1 356	
Реабилитация в амбулаторных условиях	Медицинская реабилитация	ds37.005	1,39	19 555	27 182	30 278
	Медицинская реабилитация	ds37.007	0,85	19 555	16 622	
	Медицинская реабилитация	ds37.006	1,67	19 555	32 658	
	Медицинская реабилитация	ds37.008	1,09	19 555	21 315	
	Медицинская реабилитация	ds37.002	2,31	19 555	45 173	
	Медицинская реабилитация	ds37.001	1,98	19 555	38 720	
Реабилитация в стационарных условиях	Медицинская реабилитация	st37.008	1,02	44 624	45 516	100 448
	Медицинская реабилитация	st37.011	0,59	44 624	26 328	
	Медицинская реабилитация	st37.001	1,53	44 624	68 274	
	Медицинская реабилитация	st37.009	1,38	44 624	61 581	
	Медицинская реабилитация	st37.012	0,84	44 624	37 484	
	Медицинская реабилитация	st37.002	2,04	44 624	91 032	
	Медицинская реабилитация	st37.010	2	44 624	89 247	
	Медицинская реабилитация	st37.013	1,17	44 624	52 210	
	Медицинская реабилитация	st37.003	3,34	44 624	149 043	
	Медицинская реабилитация	st37.004	8,6	44 624	383 763	

В связи с положением о большей эффективности ФК в сравнении со свободной комбинацией был проведён анализ «затраты-эффективность» с определением инкрементального коэффициента (ICER) [13].

Расчёт инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» осуществлялся согласно формуле:

$$ICER = \frac{Cost1 - Cost2}{Eff1 - Eff2}, \text{ где}$$

ICER — инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»;

Cost — прямые медицинские затраты соответствующих технологий лечения;

Eff — клиническая эффективность медицинской технологии, выраженная в соответствующих единицах.

Для оценки высчитанного ICER осуществляли сравнение с порогом готовности платить, рассчитанным по методике, рекомендованной ВОЗ, — три ВВП на душу населения [14].

Моделирование исходов осуществляли на основании ретроспективных данных [11].

Результаты / Results

Основываясь на результатах ретроспективного анализа исходов применения ФК статины + эзетимиб, а именно частоты этих событий, рассчитали число смертей и госпитализаций различной причины в масштабе целевой популяции. В результате установлено, что терапия ФК розувастатин + эзетимиб по сравнению со свободной комбинацией может позволить ежегодно предотвращать 2960–3055 смертей и 8880–9164 госпитализаций по причине ССЗ (табл. 3).

Затраты на лекарственную терапию пациентов в течение года ФК розувастатин + эзетимиб составляют 5 863 руб., а комбинацией отдельных лекарственных препаратов розувастатина и эзетимиба 7 224 руб. (табл. 4).

При этом применение ФК, также за счёт стоимости липидснижающей терапии и снижения числа фатальных и нефатальных исходов, позволяет снизить затраты на скорую медицинскую помощь, медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях, а также затраты на реабилитацию на 13% (табл. 5).

Таблица 3

Результаты моделирования исходов

Table 3

Results of the modelling of outcomes

	Исходы (смерть и госпитализации), прогноз на 2023–2027					
	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Фиксированная комбинация	864 349	870 669	877 350	884 630	891 980	4 388 978
Свободная комбинация	876 189	882 596	889 368	896 748	904 199	4 449 101
Δ	-11 840	-11 927	-12 018	-12 118	-12 219	-60 123

	Исходы (смерть), прогноз на 2023–2027					
	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Фиксированная комбинация	216 087	217 667	219 337	221 158	222 995	1 097 245
Свободная комбинация	219 047	220 649	222 342	224 187	226 050	1 112 275
Δ	-2 960	-2 982	-3 005	-3 030	-3 055	-15 031

	Исходы (госпитализация), прогноз на 2023–2027					
	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Фиксированная комбинация	648 262	653 002	658 012	663 473	668 985	3 291 734
Свободная комбинация	657 142	661 947	667 026	672 561	678 149	3 336 826
Δ	-8 880	-8 945	-9 014	-9 089	-9 164	-45 092

Таблица 4

Результаты анализа затрат на одного больного

Table 4

Results of the cost analysis per patient

Комбинация	Лекарственные препараты (МНН)	Режим приёма	Стоимость месяца терапии, руб.	Стоимость года терапии, руб.	Разница фиксированная/свободная комбинация месяц (руб./%)	
Фиксированная комбинация	Розувастатин 10 мг / эзетимиб 10 мг № 30	1 таблетка в сутки	489	5 863	-1 361	-19%
Свободная комбинация	Розувастатин 10 мг № 30 Эзетимиб 10 мг № 30	1 табл. розувастатина и 1 табл. эзетимиба в сутки	602	7 224		

Таблица 5

Анализ годовых затрат на 1 больного

Table 5

Annual cost for 1 patient

	Фиксированная комбинация		Свободная комбинация	
Затраты на липидснижающую терапию, руб.	5 863	61%	7 218	66%
Затраты на скорую медицинскую помощь, руб.	67	1%	68	1%
Затраты на госпитализацию, руб.	1 497	16%	1 517	14%
Затраты на амбулаторную помощь после госпитализации, руб.	38	0%	38	0%
Затраты на реабилитацию (при госпитализации и амбулаторных условиях), руб.	2 147	22%	2 177	20%
	9 612	100%	11 018	100%

Учитывая ранее рассчитанную численность целевой популяции (2023 г. — 39,5 млн чел., 2024 г. — 39,7 млн чел., 2025 г. — 40,1 млн чел., 2026 г. — 40,3 млн чел. и 2027 г. — 40,7 млн чел.), ежегодные суммарные затраты на лечение больных, получающих ФК розувастатин + эзетимиб, составят 322–379 млрд руб., а свободную комбинацию — 369–

434 млрд руб. (табл. 6). При этом использование ФК розувастатин + эзетимиб позволяет снизить затраты на скорую медицинскую помощь, медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях, а также затраты на реабилитацию на общую сумму 9,3 млрд руб. за пять лет, а суммарные затраты на 256 млрд руб. за пять лет.

Таблица 6

Анализ влияния на бюджет (после дисконтирования)

Table 6

Sensitivity analysis for budget impact (discounter)

	Фиксированная комбинация						Свободная комбинация					
	2023	2024	2025	2026	2027	Итого	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Затраты на липидснижающую терапию, млрд руб.	231,4	222,0	213,1	204,6	196,5	1 068	284,9	273,3	262,3	251,9	241,9	1 314
Затраты на скорую медицинскую помощь, млрд руб.	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	12	2,7	2,6	2,5	2,4	2,3	12

	Фиксированная комбинация						Свободная комбинация					
	2023	2024	2025	2026	2027	Итого	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Затраты на госпитализацию, млрд руб.	59,1	56,7	54,4	52,2	50,1	272	59,9	57,4	55,1	52,9	50,8	276
Затраты на амбулаторную помощь после госпитализации, млрд руб.	1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	7	1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	7
Затраты на реабилитацию (при госпитализации и амбулаторных условиях), млрд руб.	84,7	81,3	78,0	74,9	71,9	391	85,9	82,4	79,1	75,9	72,9	396
Итого	379	364	349	335	322	1 750	435	417	400	384	369	2 006

При анализе «затраты-эффективность» установили, что терапия ФК розувастатин + эзетимиб требует меньших затрат и позволяет достичь более длитель-

ной выживаемости пациентов (отрицательное значение ICER) по сравнению со свободной комбинацией, т. е. является доминантной технологией (табл. 7).

Таблица 7

Результаты анализа «затраты-эффективность»

Table 7

Cost-effectiveness analysis

	ΔCost, млрд руб.	ΔLYG	ICER	Порог готовности платить (руб.)
Фиксированная комбинация	-256,01	15 031	-17 032 469	2 727 273
Свободная комбинация				

Примечания: ΔCost — разница в прямых медицинских расходах фиксированная комбинация — свободная комбинация в горизонте времени; ΔLYG — дополнительные годы жизни (лет) при применении фиксированной комбинации в сравнении со свободной в горизонте времени в рассмотренной популяции.

Notes: ΔCost — difference in direct medical cost between fixed combination and free combination; ΔLYG — Life Years Gained (years) in the fixed combination use vs free combination treatment.

Однофакторный анализ чувствительности показал, что результаты клинико-экономического анализа чувствительнее всего (изменение более 1%) к изменению частоты исходов и цен на лекарственные препараты (табл. 8). ФК розувастатин + эзетимиб остаётся

доминантной вплоть до увеличения её цены до 605 руб. за упаковку. В случае увеличения цены ФК до 623 руб. за упаковку схема остаётся затратно-эффективной, т. к. инкрементальный показатель «затраты-эффективность» будет ниже ППП (2 501 317 < 2 727 273).

Таблица 8

Анализ чувствительности

Table 8

Sensitivity analysis

Переменная	ICER, руб.			Снижение переменной на 10%	Увеличение переменной на 10%
	-1%	0%	+1%		
Частота исходов (смерть и госпитализации) на 10 тыс. человеко-лет для ФК	-2 599 160	-17 032 469	-1 982 842	-85%	-88%
Частота исходов (смерть и госпитализации) на 10 тыс. человеко-лет для свободной комбинации	-1 942 142	-17 032 469	-2 575 623	-89%	-85%
Цена ФК розувастатин + эзетимиб 10 мг / 10 мг № 30	-24 134 937	-17 032 469	-9 930 001	42%	-42%
Цена эзетимиб 10 мг № 30	-11 415 163	-17 032 469	-22 649 775	-33%	33%

Доля смерти	-18 947 590	-17 032 469	-15 465 551	11%	-9%
Цена розувастатин 10 мг № 30	-13 906 259	-17 032 469	-20 158 678	-18%	18%
Доля госпитализации	-17 032 469	-17 032 469	-17 032 469	0%	0%
Стоимость — Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь	-17 031 358	-17 032 469	-17 033 580	0%	0%
Стоимость — Первичная медико-санитарная помощь, специализированная медицинская помощь в условиях дневных стационаров	41 148 279	41 148 279	41 148 279	0%	0%
Стоимость — Специализированная медицинская помощь в условиях круглосуточных стационаров	41 150 763	41 148 279	41 145 796	0%	0%

В настоящем фармакоэкономическом анализе были использованы следующие допущения:

По причине отсутствия результатов рандомизированных клинических исследований сравнения фиксированной комбинации розувастатин + эзетимиб с комбинацией розувастатина и эзетимиба в двух отдельных таблетках, для оценки эффективности использовали результаты ретроспективного анализа реальной клинической практики.

Принималось допущение, что больные постоянно принимают рассмотренные лекарственные препараты.

Выводы / Conclusions

Численность целевой популяции больных (мужчины старше 40 лет и женщины старше 50 лет с установленной гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений), которым может быть показана терапия фиксированной комбинацией розувастатин + эзетимиб, составляет: 2023 г. — 39,5 млн чел., 2024 г. — 39,7 млн чел., 2025 г. — 40,1 млн чел., 2026 г. — 40,3 млн чел. и 2027 г. — 40,7 млн чел.

Применение фиксированной комбинации розувастатин + эзетимиб вместо свободной комбинации этих препаратов может предотвратить 2960–3055 смертей и 8880–9164 госпитализаций по причине ССЗ.

Применение фиксированной комбинации розувастатин + эзетимиб позволяет снизить затраты на скорую медицинскую помощь, медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях,

а также затраты на реабилитацию на общую сумму 9,3 млрд руб. за пять лет. При этом суммарные затраты на терапию больных фиксированной комбинацией (322–379 млрд руб. в год) будут ниже на 13%, чем свободной комбинацией (369–434 млрд руб. в год).

Учитывая более высокую эффективность и более низкие затраты, схема применения фиксированной комбинации розувастатин + эзетимиб является доминантной по сравнению со свободной комбинацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Участие авторов. Журавлёва М. В., Фролов М. Ю. — концепция исследования, редактирование статьи; Лучинин Е. А., Кокушкин К. А. — поиск литературы, расчёты, написание статьи; Ларюшкина Е. Д., Каменева Т. Р. — сбор материала, написание статьи; Кузнецова Е. В. — расчёты, обработка результатов.

Participation of authors. Zhuravleva MV, Frolov MYu — research concept, article editing; Luchinin EA, Kokushkin KA — literature search, calculations, article writing; Laryushkina ED, Kameneva TR — material collection, article writing; Kuznetsova EV — calculations, results processing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Журавлёва Марина Владимировна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: myzhuravleva@mail.ru

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

SPIN-код: 6267-9901

д. м. н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Фролов Максим ЮрьевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

SPIN-код: 7585-1728

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

Лучинин Евгений Алексеевич

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

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

SPIN-код: 7302-3654

преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Кокушкин Константин АлександровичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

научный руководитель ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО», Красногорск, Российская Федерация

Ларюшкина Елена ДмитриевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2968-8235>

SPIN-код: 2227-5172

специалист организационно-методического отдела по клинической фармакологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Каменева Татьяна РудольфовнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

SPIN-код: 8625-7540

к. м. н., доцент, ведущий специалист организационно-методического отдела по клинической фармакологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Кузнецова Елена ВикторовнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

заведующий организационно-методическим отделом по клинической фармакологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zhuravleva*Corresponding author*

e-mail: myzhuravleva@mail.ru

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

SPIN code: 6267-9901

Dr. Sci. (Med.), professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the FSBI "SCEEMP" MOH Russia, Moscow, Russian Federation; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Maxim Yu. FrolovORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

SPIN code: 7585-1728

PhD, Cand. Sci. Med., associate professor of the Dept. of pharmacology and pharmacy in Institute of postgraduate education of VolgGMU, Volgograd, Russian Federation

Evgeny A. Luchinin

e-mail: luchinin.gly10@gmail.com

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

SPIN code: 7302-3654

Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE "V. I. Razumovsky Saratov SMU" MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Konstantin A. KokushkinORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

Director of SBI MR "Scientific&Practical centre of clinical-economic analysis of the Ministry of Health in Moscow Region", Krasnogorsk, Russian Federation

Elena D. LaryushkinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2968-8235>

SPIN code: 2227-5172

Specialist of the Organizational and Methodological Department of Clinical Pharmacology in State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation

Tatiana R. KamenevaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

SPIN code: 8625-7540

PhD, Cand. Sci. Med., Leading specialist of the Organizational and Methodological Department of Clinical Pharmacology in State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation

Elena V. KuznetsovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Head of the Organizational and Methodological Department of Clinical Pharmacology in State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) [Электронный ресурс]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (Rosstat). (In Russ.)]. <http://rosstat.gov.ru> (дата обращения: 23.12.2022).
2. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/4187653/10321616/HeartDay3.png>.
3. Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. [Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
4. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. [Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
5. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Имаева А. Э. и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):716–24. [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Imaeva AE, et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):716–24. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724
6. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013 Apr 2;158(7):526–34. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
7. Reston JT, Buelt A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K. Interventions to Improve Statin Tolerance and Adherence in Patients at Risk for Cardiovascular Disease: A Systematic Review for the 2020 U. S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann. Intern. Med.* 2020 Nov 17;173(10):806–12. doi: 10.7326/M20-4680
8. Алексеева И. А., Ежов М. В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. [Alexeeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32
9. Ежов М. В., Близнюк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространённость гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4:5–17. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Atherosclerosis & Dislipidemias*. 2017;4:5–17. (In Russ.)].
10. Khunti K, Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw. Open*. 2018 Dec 7;1(8):e185554. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5554
11. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancini G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv. Ther.* 2021 Oct;38(10):5270–85. doi: 10.1007/s12325-021-01892-7
12. Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». Обновлённая расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учётом особенностей оказания медицинской помощи, определённых Приказом № 344н ФФОМС. [Decree of the Government of the Russian Federation of 12/29/2022 No. 2497 "On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025". Updated interpretation of clinical and statistical groups of diseases, taking into account the peculiarities of medical care, defined by Order No. 344n FFOMS]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436688/d3d22ba7bb85c58fca4ba9b30c8ccb358505bf86/.
13. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / ed. V. B. Gerasimov, A. L. Khokhlov, O. I. Karpov. — Moscow, 2005. (In Russ.)].
14. WHO. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis / Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T et al., editors. Geneva: WHO; 2003.

Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации: динамика за 12 лет

© Касимова А. Р.^{1,2}, Туфанова О. С.², Колбин А. С.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из основных причин смерти во всём мире. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями кровообращения выросла на одну треть в период с 1990 по 2010 год. Распространённость фибрилляции предсердий (ФП), или мерцательной аритмии (МА), составляет от 2,5–3,5% в общей популяции пациентов до 9–17% у лиц в возрасте 80 лет и старше. **Цель исследования.** Проанализировать затраты системы здравоохранения России на различные виды лечения МА. **Материалы и методы.** Оценка настоящего экономического бремени МА включала в себя оценку таких прямых затрат, как стационарное лечение, амбулаторно-поликлинические посещения, лечение в условиях дневного стационара, медикаментозное обеспечение, лечение осложнений МА. **Результаты.** Социально-экономическое бремя МА в РФ на 2022 год без хирургического лечения составило 196,44 млрд руб. в год, по сравнению с 2010 и 2018 гг. затраты выросли на 77 и 73% соответственно.

Ключевые слова: мерцательная аритмия; бремя заболевания; прямые затраты; антикоагулянты; тромбопрофилактика

Для цитирования: Касимова А. Р., Туфанова О. С., Колбин А. С. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации: динамика за 12 лет. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):53–58. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-53-58>

Поступила: 23 марта 2023 г. **Принята:** 27 марта 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation: dynamics over 12 years

© Alina R. Kasimova^{1,2}, Olga S. Tufanova², Alexey S. Kolbin¹

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

² — R. R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Relevance. Diseases of the cardiovascular system remain one of the main causes of death worldwide. The incidence of cardiovascular and circulatory diseases increased by one third between 1990 and 2010. The prevalence of atrial fibrillation (AF) ranges from 2.5–3.5% in the general population of patients to 9–17% in individuals aged 80 years and older. **The aim of the study** is to analyze the costs of the Russian healthcare system for various types of treatment of atrial fibrillation. **Materials and methods.** The assessment of the present economic burden of AF included an assessment of such direct costs as inpatient treatment, outpatient visits, treatment in a day hospital, medical support, treatment of complications of AF. **Results.** The socio-economic burden of AF in the Russian Federation for 2022 without surgical treatment amounted to 196.44 billion rubles per year, compared to 2010 and 2018, costs increased by 77% and 73%, respectively.

Keywords: atrial fibrillation; disease burden; direct costs; anticoagulants; thromboprophylaxis

For citation: Kasimova AR, Tufanova OS, Kolbin AS. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation: dynamics over 12 years. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-53-58>

Received: March 23, 2023. **Accepted:** March 27, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространённой причиной смертности в мире. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями кровообращения выросла на одну треть в период с 1990 по 2010 год [1]. Распространённость фибрилляции предсердий (ФП), или мерцательной аритмии (МА), составляет от 2,5–3,5% в общей популяции пациентов до 9–17% у лиц в возрасте 80 лет и старше [2, 3]. Важнейшей проблемой для пациентов с МА является высокий риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, которые имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке или реже — полости левого предсердия. В структуре всех тромбоэмболий у пациентов с МА порядка 90% приходится на ишемический инсульт (ИИ). Целью лечения МА является восстановление нормального ритма сокращения сердца, регулирование сердечного ритма и минимизация риска системных эмболий, в первую очередь ишемического инсульта. Сердечный ритм может быть восстановлен антиаритмическими препаратами, электрической кардиоверсией и катетерной абляцией [4, 5].

Социально-экономическое бремя заболевания (СЭБ) — важная составляющая характеристики любого заболевания. Оценка СЭБ является фармакоэкономическим исследованием, предоставляющим организаторам здравоохранения информацию об экономических последствиях в связи с тем или иным заболеванием через идентификацию, измерение и оценку прямых, непрямых и косвенных расходов. Изучение СЭБ мерцательной аритмии в РФ было проведено в 2010 и в 2018 гг. и составило без хирургического лечения 44 и 52 млрд руб. в год соответственно [6, 7].

Цель исследования / The aim of the study: проанализировать затраты системы здравоохранения России на различные виды лечения МА.

Материалы и методы / Materials and methods

Оценка настоящего экономического бремени МА включала в себя оценку таких прямых затрат, как стационарное лечение, амбулаторно-поликлинические посещения, лечение в условиях дневного стационара, медикаментозное обеспечение, лечение осложнений МА. Прогнозировали также затраты на хирургическое лечение. Все данные приведены для кода МКБ-10 «I48 — фибрилляция и трепетание предсердий». Оценку стоимости лечения проводи-

ли на основании тарифов территориального фонда ОМС по г. Санкт-Петербургу на 2022 год [8], Государственного реестра предельных отпускных цен [9] и отчётов по государственным закупкам для лекарственных средств (ЛС), не включённых в ЖНВЛП. Перечень назначаемых ЛС и частотные характеристики назначений основаны на утверждённых российских клинических рекомендациях «Фибрилляция и трепетание предсердий» [10].

Результаты / Results

Распространённость. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики РФ, количество впервые установленных случаев болезни системы кровообращения составило в 2020 году 29 400 случаев на 100 тысяч населения, что на 10,5% больше, чем в 2011 году [11]. При этом доля пациентов, у которых наблюдается фибрилляция — трепетание предсердий (по коду I48 в МКБ-10), составляет около 8% от всех пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [12], что соответствует распространённости ФП, равной 2 352 на 100 тысяч. Однако при расчёте через общую распространённость (1–2% всего населения) показатели оказываются ниже (3 723,0 тысячи пациентов в 2020 году), что, вероятно, может быть следствием меньшей продолжительности жизни в России. Уменьшение количества пациентов с впервые выявленными болезнями системы кровообращения в 2020 году, вероятно, обусловлено начавшейся пандемией COVID-19.

Клинико-статистические группы. При плановой и неотложной госпитализации случай ФП может проходить по одной из трёх клинико-статистических групп (КСГ): 291170 и 291180 — «нарушения ритма сердца пароксизмальные (редкие или частые)» или 291200 — «нарушения ритма сердца постоянные», при этом частота регистрации впервые возникшей пароксизмальной формы ФП в 4 раза выше, чем постоянной и персистирующих форм ФП (67, 18 и 15% соответственно) [13]. Рекомендуемая длительность госпитализации в соответствии с КСГ составляет 13, 16 и 13 дней соответственно [8]. По данным Курского эпидемиологического исследования, у 72% пациентов с ФП основной диагноз госпитализации был другим сердечно-сосудистым заболеванием (артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда, инсульт), что значительно искажает истинную частоту госпитализации пациентов с МА [14]. Средняя продолжительность госпитализации при плановом хирургическом вмешательстве составляет 6 дней. По данным Федеральной

службы государственной статистики РФ, за 2021 год от всех сердечно-сосудистых заболеваний умерло 933 986 человек, из них около 2% по причине ФП и 9,4% от ИИ. Следовательно, смертность непосредственно от ФП составляет 12,69 на 100 тысяч населения в год (около 19 тысяч смертей за прошедший год — примерно 1% от числа пациентов с данным диагнозом), а суммарная смертность от ФП и ИИ составляет 77,36 на 100 тысяч населения в год (более 100 тысяч смертей за прошедший год — примерно 5% от числа пациентов с данным диагнозом) [11].

Анализ временной утраты трудоспособности (ВУТ) в связи с МА (ФП). По статистике, средний возраст пациентов с МА (ФП) — 75 лет. Трудоспособный возраст в РФ у мужчин 16–64 года, женщин 16–59 лет. В настоящее время пенсионный возраст в РФ составляет для женщин 60 лет, для мужчин — 65 лет [15]. Таким образом, даже с увеличением трудоспособного возраста, большая часть пациентов с МА в пенсионном возрасте. Из общего количества пациентов с МА (ФП) 40% нуждались в больничном листе [12]. Показатели ВУТ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Временная утрата трудоспособности у больных с МА (ФП)*

Table 1

Temporary disability in patients with AF*

Тип госпитализации	Средняя длительность 1 случая ВУТ, МА (ФП)	Число случаев (тысяч) ВУТ, МА (ФП)	Число дней (тысяч) ВУТ, МА (ФП)
Экстренная	14,5	437,13	6 338,4
Плановая	6	125,1	750,6

Примечание: * — Исходя из числа больничных листов 40%.

Note: * — Based on the number of sick leaves 40%.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, суммарное число дней нетрудоспособности по всем зафиксированным случаям нетрудоспособности по причине МА в РФ может составить 6 338,4 тысячи дней по причинам экстренной госпитализации и 750,6 тысячи дней по причинам плановой госпитализации (7 089 тысяч дней итого). Средняя выплата по листу нетрудоспособности в 2022 году составит: $(456,66 + 2\,736,99)/2 = 1\,596,82$ руб./сут.

Экономический анализ.

Прямые медицинские затраты

Диагностика. Согласно утвержденным российским клиническим рекомендациям «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» для диагностики МА необходимо выполнить перечень инструментальных (ЭКГ; ЭХО-КГ; мониторинг ЭКГ; ЭКГ в 12 отведениях; ФГДС; КТ и/или МРТ головного мозга и интракраниальных артерий) и лабораторных (КАК; биохимический анализ крови; МНО; ОАМ) методов исследований. Стоимость инструментального обследования составляет 6 781,8 руб. Лабораторного обследования — 449,82 руб. Таким образом, диагностические мероприятия на одного пациента составляют 7 231,62 руб. С учётом количества выявленных в 2020 году случаев впервые установленной МА, затраты на диагностику составят 2,48 млрд рублей. Следует также отметить, что пациенты,

которые принимают антагонисты витамина К, будут нуждаться в контроле МНО не реже 2 раз в месяц.

Лечение. Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов, при обязательном учёте мнения лечащего врача и предпочтений пациента. Проведение противоритмического лечения по «контролю ритма сердца» не избавляет от необходимости параллельного «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должна протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Госпитализация. Стоимость госпитализации по поводу ФП по программе обязательного медицинского страхования в соответствии с КСГ составляет в среднем 21 684,80 руб. для пароксизмальной формы ФП (67%) и 17 878,90 руб. за случай персистирующей или постоянной формы ФП (33% всех госпитализаций по поводу ФП) [8]. С учётом расчётного числа госпитализаций общие затраты на стационарное лечение составляют от $435\,700 \cdot (0,67 \cdot 21\,684,80 + 0,33 \cdot 17\,878,90) = 8,9$ млрд рублей в год до $1\,227\,000 \cdot (0,67 \cdot 21\,684,80 + 0,33 \cdot 17\,878,90) = 25,1$ млрд рублей в год (в среднем — 17 млрд руб.).

Дневной стационар. Лечение в дневном стационаре амбулаторно-поликлинического учреждения

обойдётся в 7 491,6 руб. за один законченный случай [8], что при двухпроцентной потребности в дневном стационаре суммарно составит 557,8 млн руб. в год (74 460 человек).

Амбулаторный этап. Согласно Генеральному тарифному соглашению ОМС, один открытый амбулаторно-поликлинический случай постоянной формы ФП включает в себя 4 посещения и стоит 5 937,6 руб., а один случай пароксизмальной формы ФП — 2 посещения общей стоимостью 1 163,10 руб. [8]. Поскольку на настоящий момент нет доступных данных регистра о соотношении частоты амбулаторных обращений по поводу пароксизмальной и постоянной формы ФП, для расчётов будет принято то же соотношение, что и для стационаров (2:1). Однако нельзя исключить, что пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий чаще нуждаются в госпитализации и частота постоянной формы в амбулаторно-поликлиническом звене выше расчётной по стационару. Таким образом, общие затраты на амбулаторные визиты в год составят не менее $3\,723\,000 * (0,67 * 1\,163,10 + 0,33 * 5\,937,6) = 10,2$ млрд рублей.

Медикаментозная терапия. Основными направлениями в лечении ФП являются лечение первичного заболевания, в том числе хирургическое, стратегия контроля ритма (при пароксизмальной форме), стратегия контроля частоты сердечных сокращений (при всех формах ФП) и профилактика тромбоэмболических осложнений. За основу расчётов стоимости медикаментозной терапии принят действующий стандарт медицинской помощи больным МА вне зависимости от наличия осложнений. При расчётах учитывалась эквивалентная курсовая доза и частота назначения указанных лекарственных средств: для постоянной формы ФП дигоксин; при сердечной недостаточности кандесартан, пропafenон, атенолол, метопролол в качестве антиаритмических препаратов, фелодипин/метопролол, пропранолол,

верапамил, дилтиазем в качестве гипотензивных лекарственных средств, розувастатин и симвастатин как гиполипидемические ЛС. При пароксизмальной форме по стандарту медицинской помощи используются антиаритмики (атенолол, прокаинамид, амиодарон, соталол, пропафенон), гипотензивные средства (пропранолол, верапамил, дилтиазем, фелодипин/метопролол) и гиполипидемические средства (симвастатин и розувастатин).

Средняя стоимость 180-дневной терапии постоянной формы ФП для одного пациента составила 687,90 руб. (требуется непрерывная терапия), а пароксизмальной формы — 902,06 руб. (однократно). С учётом соотношения частоты постоянной и пароксизмальной форм ФП 1:2, общая стоимость терапии на всех больных ФП в России составит $3\,723\,000 * (0,67 * 902,06 + 0,33 * 687,90 * 365/180) = 4,0$ млрд рублей в год. Средняя недельная доза варфарина у пациентов с ФП составляет 33,5 мг и 30,3 мг для стратегий контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений, таким образом средняя стоимость терапии варфарином составляет 1 393,39 руб./год на одного пациента. Стоимость дабигатрана 45 688,6 руб./год, ривароксабана 32 595,36 руб./год и апиксабана 30 057,42 руб./год на одного пациента. Стоимость тромбопрофилактики у пациентов с ФП при равновероятном назначении антикоагулянтов составляет 102,13 млрд руб./год.

Лечение осложнений. Стоимость госпитализации по поводу инсульта составляет 44 140 руб., стоимость реабилитации после выписки из стационара — 47 423,40 руб., последующее амбулаторно-поликлиническое наблюдение (8 визитов) — 14 869,10 руб. [8]. Таким образом, один случай развития инсульта обойдётся в 106 432,50 руб., а общее бремя инсультов как осложнений ФП составит 16,6 млрд руб. Суммарные прямые затраты на лечение ФП и её осложнений в РФ составляют не менее 51,97 млрд рублей в год.

Таблица 2

Стоимость хирургического лечения согласно программе госгарантий

Table 2

The cost of surgical treatment according to the state guarantees program

Метод лечения	Стоимость, руб.
Эндоваскулярная, хирургическая коррекция нарушений ритма сердца без имплантации кардиовертера-дефибриллятора у взрослых	152 912
Эндоваскулярная, хирургическая коррекция нарушений ритма сердца без имплантации кардиовертера-дефибриллятора	225 385
Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия	399 087
Эндоваскулярная, хирургическая коррекция нарушений ритма сердца с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора	1 084 184

Хирургическое лечение. Отдельно следует рассмотреть хирургическое лечение ФП. К данному типу лечения преимущественно относят имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС) с аблацией АВ-узла, а также радиочастотную, микроволновую, лазерную и другие виды абляции аритмогенных зон. Хирургическое лечение ФП выполняется согласно программам госгарантий.

В настоящее время бремя ФП в РФ составляет около 196,44 млрд руб. в год (без учёта хирургического лечения). Наибольшие затраты приходятся на тромбопрофилактику — 102,13 млрд руб./год. С учётом прогнозируемой частоты хирургического вмешательства у каждого второго пациента, бремя увеличивается до 306 млрд рублей. Структура прямых затрат представлена на рис. 1.

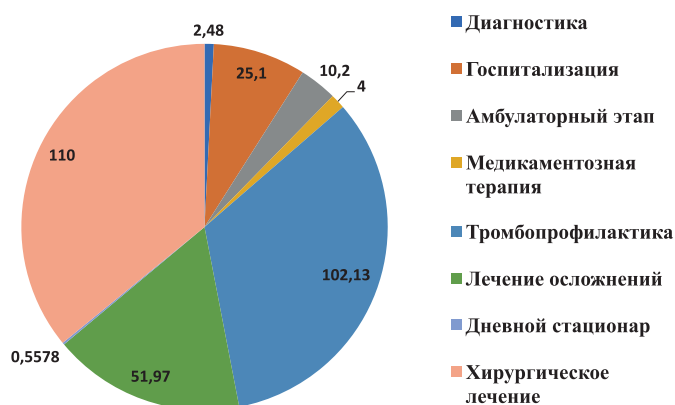


Рис. 1. Структура прямых затрат в бремени МА
Fig. 1. Structure of direct costs in the burden of AF

Выводы / Conclusions

Социально-экономическое бремя МА в РФ на 2022 год без хирургического лечения составило

196,44 млрд руб. в год, по сравнению с 2010 и 2018 гг. затраты выросли на 77% и 73% соответственно. Это связано в том числе с более широким использованием современных пероральных антикоагулянтов.

С учётом оказания плановой хирургической помощи пациентам, бремя прямых затрат составляет 306 млрд рублей, по сравнению с 2010 и 2018 гг. затраты выросли на 58% и 55% соответственно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Соблюдение этических стандартов. Фармако-экономическое исследование не предполагало эксперимента на группе больных и не требовало заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Compliance with ethical standards. A retrospective continuous cohort study did not involve an experiment on a group of patients and did not require the conclusion of a biomedical ethics committee or other documents.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Касимова А. Р., Колбин А. С. — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Туфанова О. С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Kasimova AR, Kolbin AS — writing the text, editing, final approval of the manuscript; Tufanova OS — concept development, research, editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Касимова Алина Рашидовна

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

к. м. н., доцент клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Alina R. Kasimova

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

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

PhD, Cand. Sci. Med., associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacologist R. R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

Туфанова Ольга Сергеевна

e-mail: katieva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>

врач — клинический фармаколог отделения
клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ТО
им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Колбин Алексей Сергеевич**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN-код: 7966-0845

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

Olga S. Tufanova

e-mail: katieva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>

Clinical pharmacologist of the Department of Clinical
Pharmacologist R. R. Vreden National Medical Research
Centre for Traumatology and Orthopaedics MOH Russia,
Saint-Petersburg, Russian Federation

Alexey S. Kolbin**Corresponding author**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

SPIN code: 7966-0845

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

Список литературы / References

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
3. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin. Proc*. 2016 Dec;91(12):1778–810. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022
4. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
5. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):e285. PMID: 30686041.
6. Колбин А. С., Татарский Б. А., Бисерова И. Н., Загородникова К. С., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А., Белоусов Д. Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(4):17–22. [Kolbin A, Tatarsky B, Biserova I, Zagorodnikova K, Balykina Yu, Proskurin M, Belousov D. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2010;19(4):17–22. (In Russ.)].
7. Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42–8. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010–2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42–8. (In Russ.)].
8. Генеральное тарифное соглашение ОМС г. Санкт-Петербург, 2022 г. [Электронный ресурс]. [General Tariff Agreement of the Ministry of Health of St. Petersburg, 2022 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://spboms.ru/page/docs>.
9. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. [The State Register of marginal selling prices [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
10. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. [Clinical recommendations. Atrial fibrillation and flutter. (In Russ.)]. <https://congress-med.ru/assets/files/2020/2020-rossijskie-rekomendaczii-po-fp.pdf>.
11. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. [Federal State Statistics Service [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/>.
12. Сердечная Е. В. Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.05, 14.00.06 / Е. В. Сердечная. — 2008. — 44 с. [Serdechnaya E. Fibrillyaciya predserdij: osobennosti klinicheskogo techeniya i vybor strategii lecheniya. 2008 [dissertation]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/fibrillyatsiya-predserdii-osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-vybor-strategii-lecheniya>.
13. Сердечная Е. В., Юрьева С. В., Татарский Б. А. и соавт. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология человека*. 2006;(11):48–52. [Serdechnaya EV, Yuryeva SV, Tatarsky BA, et al. Epidemiology of atrial fibrillation. *Ekologiya cheloveka*. 2006;(11):48–52. (In Russ.)].
14. Михин В. П., Масленникова Ю. В., Лукьянов М. М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(3):217–23. [Mikhin VP, Maslennikova YuV, Loukianov MM. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF-KURSK registry). *Archive of internal medicine*. 2017;7(3):217–23. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223
15. Федеральный закон «О трудовых пенсиях в РФ» от 17 декабря 2001 года № 173-ФЗ, п. 1 ст. 7. [Federal Law "On Labor Pensions in the Russian Federation" dated December 17, 2001 No. 173-FZ, item 1 Article 7. (In Russ.)].

Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9: моделирование эффективности у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией

© Игнатьева В. И.^{1, 2, 3}, Концевая А. В.¹, Драпкина О. М.¹, Деркач Е. В.⁴

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Высшая школа управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ — АНО «НЦ ОТЗ», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всём мире. Повлиять на развитие этих заболеваний можно воздействием на их основное патогенетическое звено — дислипидемию. **Цель исследования:** оценить на примере алирокумаба потенциальное влияние лекарственных препаратов, воздействующих на активность PCSK9, на достижение целей по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших острый инфаркт миокарда (ИМ) менее года назад, с неконтролируемой дислипидемией. **Материалы и методы.** Целевая группа была определена на основании российских клинических рекомендаций, её численность была рассчитана с использованием российских регистровых данных. На основании опубликованных результатов клинического исследования алирокумаба ODYSSEY OUTCOMES по группе пациентов с уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) была построена модель для оценки числа фатальных и нефатальных исходов в целевой группе при стандартной терапии и при назначении алирокумаба. **Результаты.** Смоделирован эффект назначения алирокумаба у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших ИМ менее 12 месяцев назад, с уровнем ХС ЛНП более 5,0 ммоль/л, численность данной группы в РФ предположительно составила 3 029 человек. Было показано, что при проведении терапии в этой группе смертность может быть сокращена на 29%, а число нефатальных сердечно-сосудистых событий — на 22%, т. е. терапия алирокумабом в данной группе в течение 2 лет может предотвратить 29 смертей и 185 нефатальных событий, при увеличении продолжительности терапии до 5 лет число спасённых жизней составит 117 и 401 нефатальное сердечно-сосудистое событие будет предупреждено. **Заключение.** Моделирование показало, что терапия алирокумабом у пациентов с недавно перенесённым ИМ и уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л позволит значительно сократить смертность в этой группе и предотвратить развитие серьёзных нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, что также позволит снизить нагрузку на специализированные стационары, а также предотвратить выход пациентов на инвалидность. В то же время принятие управленческого решения требует взвешенного учёта всех этических, клинических и экономических аспектов, включая оценку затрат и потенциального эффекта с позиции порога готовности платить и формирования бюджета системы здравоохранения.

Ключевые слова: алирокумаб; моделирование результатов

Для цитирования: Игнатьева В. И., Концевая А. В., Драпкина О. М., Деркач Е. В. Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9: моделирование эффективности у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):59–69. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-59-69>

Поступила: 14 июня 2023 г. **Принята:** 15 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia

© Ignatyeva VI^{1, 2, 3}, Kontsevaya AV¹, Drapkina OM¹, Derkach EV⁴

¹ — National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

³ — FSBEI FPE RMACPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ — National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russian Federation

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. It is possible to influence the development of these diseases by influencing their main pathogenetic link — dyslipidemia. **Aim:** to evaluate, using the example of alirocumab, the potential effect of drugs affecting the activity of PCSK9 on the achievement of goals for the prevention of the development of cardiovascular diseases and cardiovascular complications in patients of working age who had an acute myocardial infarction (MI) less than a year ago, with uncontrolled dyslipidemia. **Materials and methods.** The target group was created based on the Russian clinical guidelines; its number was calculated using Russian registry data. Based on the published results of the clinical trial of alirocumab ODYSSEY OUTCOMES in a group of patients with LDL cholesterol levels of more than 2.6 mmol/l (100 mg/dl), a model was built to estimate the number of fatal and non-fatal outcomes in the target group with standard therapy and with alirocumab. **Results.** The effect of alirocumab administration was modeled in patients of working age who had a myocardial infarction less than 12 months ago with an LDL cholesterol level of more than 5.0 mmol/l, the number of this group in the Russian Federation was estimated to be 3,029 people. It has been shown that with therapy in this group, mortality can be reduced by 29%, and the number of non-fatal cardiovascular events — by 22%, i. e. alirocumab therapy in this group for 2 years can prevent 29 deaths and 185 non-fatal events, with an increase in the duration of therapy to 5 years, the number of lives saved will be 117 and 401 non-fatal cardiovascular events will be prevented. **Conclusion.** Modeling has shown that alirocumab therapy in patients with recent myocardial infarction and LDL cholesterol levels above 5.0 mmol/L will significantly reduce mortality in this group and prevent the development of serious nonfatal cardiovascular complications, which will also reduce the burden on specialized hospitals, as well as prevent patients from becoming disabled. At the same time, decision making requires a balanced consideration of all ethical, clinical and economic aspects, including the assessment of costs and potential effects from the position of the of a willingness to pay and the formation of the budget of the health system.

Keywords: alirocumab; simulation of outcomes

For citation: Ignatyeva VI, Kontsevaya AV, Drapkina OM, Derkach EV. Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-59-69>

Received: June 14, 2023. **Accepted:** June 15, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной преждевременной смерти, от которой каждый год умирает 17,9 млн человек [1]. По данным Росстата, в Российской Федерации (РФ) в 2021 году болезни системы кровообращения (БСК) стали причиной смерти для 934 тыс. человек, из них 507,8 тыс. человек умерли по причине ишемической болезни сердца (ИБС), у 278,2 тыс. причиной стали цереброваскулярные болезни (ЦВБ) [2]. Однако проблема ССЗ определяется не только высокой смертностью, но и инвалидизацией пациентов. В 2018 г. по причине БСК были впервые признаны инвалидами 192,1 тыс. человек, в том числе 64,3 тыс. человек по причине ИБС и 89,8 тыс. в связи

с ЦВБ. В этом же году повторно были признаны инвалидами по причине БСК ещё 345,4 тысячи человек (127,8 тыс. в связи с ИБС, 141,2 тыс. человек — ЦВБ) [3]. По оценкам в рамках исследования глобального бремени заболеваний, в 2019 г. в РФ по причине ССЗ было потеряно 19,1 млн лет здоровой жизни [4].

В РФ в настоящий момент реализуется комплекс мероприятий, направленных на решение проблемы ССЗ, и, в частности, в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения»¹ субъектам РФ предоставляются субсидии из федерального бюджета на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении. Данные субсидии используются для обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами в со-

¹ Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 16.12.2022) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2023).

ответствии с перечнем, утверждённым Минздравом России², лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства.

Факторы риска для ССЗ подразделяются на неизменяемые, такие как пол, возраст и наследственность, и изменяемые: курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. Современные зарубежные и российские клинические рекомендации рекомендуют как целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с высоким уровнем риска ниже 1,8 ммоль/л, у пациентов с очень высоким риском — ниже 1,4 ммоль/л и ниже 1,0 ммоль/л у пациентов с экстремально высоким риском [5, 6]. Рекомендации по соблюдению соответствующей диеты и физической активности, а также терапия статинами в течение многих лет являются обязательными компонентами первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Но у значительной части пациентов не удаётся достигнуть необходимых целевых уровней ХС ЛНП, даже несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, что обуславливает необходимость её интенсификации за счёт добавления иных лекарственных препаратов. Относительно новой группой являются ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб. PCSK9 — это белок, при высокой активности которого снижается экспрессия рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня ХС ЛНП в крови. Соответственно, ингибируя PCSK9, алирокумаб и эволокумаб снижают уровень ХС ЛНП в крови [7].

В клинических исследованиях для препаратов алирокумаба и эволокумаба была доказана их эффективность не только по влиянию на уровень ХС ЛНП, но и по снижению риска развития серьёзных сердечно-сосудистых событий [8–9]. Особый интерес представляет исследование алирокумаба ODYSSEY OUTCOMES, критерии включения в ко-

торое, в отличие от исследований эволокумаба, предусматривали недавно (менее 12 месяцев назад) перенесённый острый коронарный синдром (ОКС), т. е. инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию, и уровень ХС ЛНП выше 1,8 ммоль/л, несмотря на высокоинтенсивную или максимально переносимую терапию статинами [9]. Таким образом, пациенты в данном исследовании соответствовали группе пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении и получающих лекарственные препараты в амбулаторных условиях для обеспечения профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений в рамках вышеназванной отечественной государственной программы. Учитывая это, а также иные особенности дизайна ODYSSEY OUTCOMES (мультицентровое, с большим числом участников (18 924 человека, двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание), мы использовали его результаты для построения модели в рамках настоящего исследования.

Цель исследования / Aim: оценить на примере алирокумаба влияние лекарственных препаратов, воздействующих на активность PCSK9, на достижение целей по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов трудоспособного возраста, перенёвших ИМ менее года назад, с неконтролируемой дислипидемией.

Материалы и методы / Materials and methods

На первом этапе в рамках исследования была выделена группа пациентов, перенёвших ИМ, в которой назначение алирокумаба будет целесообразным. В российских клинических рекомендациях назначение ингибиторов PCSK9 рекомендовано у пациентов с очень высоким риском при недостижении целевых значений ХС ЛНП при максимально переносимых дозах статинов в сочетании с эзетимибом или при терапии эзетимибом при непереносимости статинов. Но значительное повышение уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л) является основанием для назначения ингибитора PCSK9 в дополнение к статину в максимально переносимой дозе и эзе-

² Приказ Минздрава России от 29.09.2022 № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства».

тимибу [6]. Данные, полученные в российском эпидемиологическом исследовании «ЭССЕ-РФ», свидетельствуют о чрезвычайно низкой частоте приёма статинов даже у пациентов с очень высоким риском, при этом лишь небольшая часть пациентов, получающих терапию, достигали целевых значений ХС ЛНП [10, 11]. На основании этих данных было принято решение, что наиболее вероятной группой для назначения алирокумаба среди пациентов с недавно перенесённым ИМ будут те, у кого базовый уровень ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л. Кроме того, при анализе абсолютного числа предотвращённых при терапии алирокумабом серьёзных событий со стороны сердечно-сосудистой системы было показано, что большая их часть (66%) приходится на группу с базовым уровнем ХС ЛНП равным или более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) [12].

Для прогноза числа таких пациентов в РФ были проанализированы сведения из регистров больных с ССЗ, поддерживаемых ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Была выделена группа пациентов с давностью перенесённого ИМ менее 1 года и известным уровнем ХС ЛНП (всего 366 человек), из них у 19 человек (5,2%) уровень ХС ЛНП превысил 5,0 ммоль/л. Так как моделирование в настоящем исследовании проводилось на основании результатов ODYSSEY OUTCOMES, в котором средний возраст участников составил 58 лет, мы также анализировали назначение алирокумаба только у пациентов трудоспособного возраста. В 2019 г. в РФ был зарегистрирован 58 521 случай ИМ у лиц трудоспособного возраста [13, 14]. Опираясь на данные регистров, мы оценили численность группы, которой будет назначен алирокумаб, в 3 029 человек.

Оценка числа фатальных и нефатальных событий у пациентов в модели проводилась каждые 4 недели, при этом в базовом сценарии была смоделирована продолжительность терапии алирокумабом в течение 2 лет (что соответствует длительности лекарственного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, перенёвших ИМ, в рамках государственной программы). Дополнительно было смоделировано проведение терапии в течение 5 лет.

Модель была построена на основании опубликованных результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES по общему числу смертей и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП равным или более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от назначения терапии алирокумабом [12]. Так в ходе дополнительного анализа вторичных исходов было показано, что по показателю смертности по всем причинам алиро-

кумаб имел статистически значимое преимущество перед стандартной терапией (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,73–0,98; $P=0,03$). При заранее спланированном анализе сведений о 8 242 пациентах, которые наблюдались в течение 3 лет и более, ОР составило 0,78; 95% ДИ, 0,65–0,94; $P=0,01$. У пациентов с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями выше риск как смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания, так и смерти по другим причинам ($P<0,0001$ для ассоциаций). Возможно, что алирокумаб оказал влияние на смертность, снизив число нефатальных сердечно-сосудистых событий ($P<0,001$). В *post-hoc*-анализе было показано, что у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) выше абсолютный риск смерти, поэтому терапия алирокумабом приводит к более выраженному сокращению общей смертности (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,90) [15].

Смертность была смоделирована на основании публикации *Steg PG et al.* [15]. Для этого опубликованная кривая Каплана — Майера, отражающая смертность в группе плацебо среди пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), была оцифрована и к ней была подобрана параметрическая модель в соответствии с методикой, предложенной для моделей распределённой выживаемости [16–18]. Выживаемость в группе при терапии алирокумабом была смоделирована на основании значения полученного в исследовании для данной группы показателя отношения рисков (ОР — hazard ratio, HR) — 0,71 (95% ДИ 0,56–0,90).

В исследовании было показано статистически значимое превосходство алирокумаба по первичному композитному конечному исходу (наступление у пациента одного из событий: смерти по причине ССЗ, нефатального ИМ, фатального или нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации), ОР (HR) составило 0,85 (95% ДИ 0,78–0,93; $P<0,001$). Но необходимо отметить, что, если ориентироваться только на результаты по первичному исходу, то придём к существенной недооценке эффекта терапии алирокумабом, так как будут учтены только первые наступившие события, в то время как в течение периода наблюдения, если первое событие было нефатальным, у пациентов был высок риск развития других событий [9]. Это было показано в ходе анализа, изучавшего частоту всех событий за период наблюдения [12]. Так, при нормализации на длительность наблюдения было показано, что алирокумаб позволил предотвратить 7,2 первых событий и 14,6 всех событий на каждую 1 000 пациенто-лет лечения. Т. е. анализ первых событий отражает только 50% из все-

го снижения числа неблагоприятных событий под влиянием терапии алирокумабом, медиана длительности которой составила 2,8 года.

В рамках анализа всех событий, произошедших с участниками исследования ODYSSEY OUTCOMES, была построена комбинированная полупараметрическая модель (также называемая моделью, учитывающей индивидуальную уязвимость, frailty model), которая учитывала возможность развития у одного и того же пациента нескольких сердечно-сосудистых событий. В ходе анализа также было показано статистически значимое преимущество алирокумаба по предотвращению нефатальных сердечно-сосудистых событий — ОР (HR) составило 0,87 (95% ДИ 0,82–0,93; $P < 0,0001$). Для отображения общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий были построены кривые непараметрических средних кумулятивных функций. Средняя кумулятивная функция отражает ожидаемое (т. е. среднее) кумулятивное число событий у пациента в определённый момент времени. Ожидаемое число нефатальных сердечно-сосудистых событий для данного пациента с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в группе плацебо и алирокумаба через 4 года после наблюдения составило 0,489 и 0,380 соответственно [12].

Кривая, отражающая кумулятивное число нефатальных сердечно-сосудистых событий в среднем на 1 пациента с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), в группе плацебо и алирокумаба была оцифрована аналогично кривой выживаемости [12]. На рисунках 1–2 показаны оригинальные и смоделированные кривые выживаемости и кумулятивного числа нефатальных событий. Прогнозируемое число нефатальных событий было распределено в соответствии с наблюдавшимся в оригинальном исследовании соотношением на инфаркты миокарда, ишемические инсульты, эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и реваскуляризации по поводу ИБС [12].

Для всех случаев смерти было оценено число потерянных лет жизни на основании ожидаемой продолжительности жизни в РФ в данном возрасте, при этом предполагалось, что соотношение числа мужчин и женщин в моделируемой группе соответствует наблюдавшемуся в исходном исследовании. Ожидаемая продолжительность жизни была рассчитана в таблицах дожития, построенных на основании коэффициентов смертности по возрасту и полу для однолетних возрастных групп для РФ в 2019 г. с использованием стандартной методики [19–21].

Также в модели было оценено число госпитализаций, которое было принято равным сумме числа нефатальных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых смертей — предполагалось, что этот случай смерти будет связан с сердечно-сосудистым событием, которое приведёт к госпитализации. Число таких смертей среди всех случаев смерти выделялось на основании их доли, которая была рассчитана на основании опубликованных данных: 0,69 для плацебо и 0,71 для алирокумаба [15].

Также в модели рассчитывалось число пациентов, выходящих на инвалидность после повторного ИМ или инсульта. В российском исследовании было показано, что после ишемического инсульта 18,7% пациентов получают инвалидность [22]. Чтобы опреде-

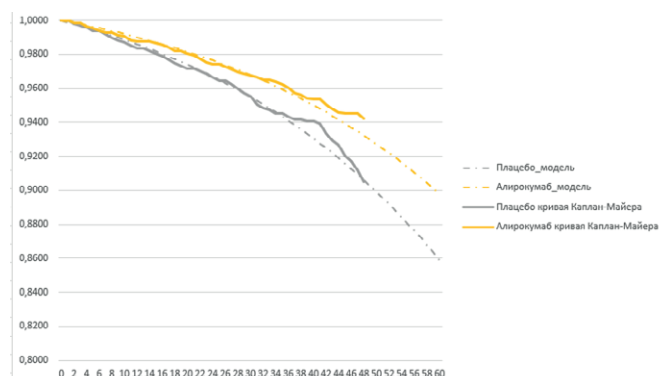


Рис. 1. Параметрические модели и кривые Каплана — Майера для выживаемости в группе пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от терапии

Fig. 1. Parametric models and Kaplan-Meier curves for survival in patients with LDL cholesterol >2,6 mmol/l (100 mg/dl) depending on therapy

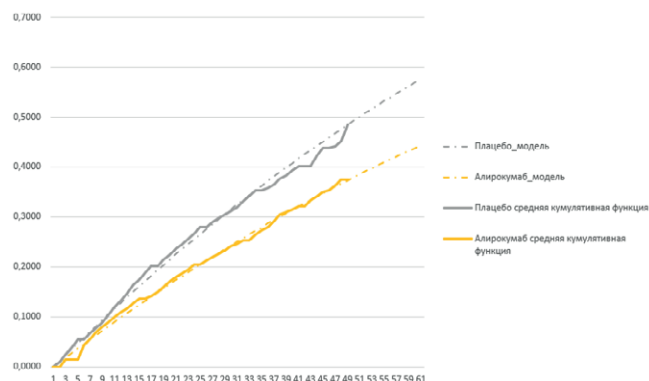


Рис. 2. Моделирование ожидаемого кумулятивного числа нефатальных событий в среднем на 1 пациента в группе пациентов с ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) в зависимости от терапии

Fig. 2. Modeling of the expected cumulative number of nonfatal events on average per 1 patient in patients with LDL cholesterol >2.6 mmol/L (100 mg/dl) depending on therapy

лить долю пациентов, выходящих на инвалидность после перенесённого ИМ, были использованы данные о первичном выходе на инвалидность по причине ИБС в г. Москве, а также сведения о доле среди них больных с ИМ в анамнезе [23]. Было рассчитано число впервые признанных инвалидами по причине ИБС трудоспособного возраста, перенёсших ИМ, в г. Москве в 2019 г., и определена доля, которую они составили среди зарегистрированных случаев ИМ в трудоспособном возрасте в г. Москве в 2019 г. — 29,6% [13, 14, 23].

В рамках анализа чувствительности в модели изменялся эффект терапии алирокумабом за счёт колебания показателя отношения рисков для смертности в пределах его доверительного интервала.

Результаты / Results

Смертность в группе пациентов трудоспособного возраста, перенёсших ИМ менее 1 года назад, с уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л при отсутствии терапии была смоделирована на основании наблюдавшихся значений в исследовании ODYSSEY OUTCOMES в группе с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), при проведении терапии алирокумабом было использовано значение ОР для смерти у данной категории пациентов — 0,71 (95 % ДИ 0,56–0,90), различия были статистически значимы.

В модели было показано, что включение терапии алирокумабом во вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений в выбранной целевой группе (ожидаемая численность — 3 029 человек) позволит сократить смертность на 29%, при этом увеличение продолжительности терапии с 2 до 5 лет позволяет увеличить абсолютное число спасённых жизней в 4 раза (29 смертей может быть предотвра-

щено в течение 2 лет терапии, 117 — в течение 5 лет терапии) (рис. 3). Основываясь на ожидаемой продолжительности жизни в моделируемой группе, число сохранённых лет жизни составляет 548 лет при терапии алирокумабом в течение 2 лет и 2 088 при терапии в течение 5 лет.

Моделирование общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий также опиралось на полученные в ODYSSEY OUTCOMES результаты для пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), где в группе плацебо ожидаемое число данных событий для пациента через 4 года после наблюдения составило 0,489. Терапия алирокумабом снизила значение этого показателя до 0,380, т. е. произошло снижение риска на 22%. Соответственно, при моделировании общего числа нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе численностью 3 029 человек сокращение при терапии алирокумабом в течение 2 лет составило 185 событий, при терапии в течение 5 лет число предотвращённых нефатальных событий увеличилось более чем в 2 раза, до 401 события (рис. 4).

Возможное распределение нефатальных событий, смоделированное на основании представленного в оригинальном исследовании, показано в таблице ниже (табл. 1). Основная доля этих событий — это развитие новых ИМ или проведение процедуры реваскуляризации.

Сокращение риска фатальных и нефатальных событий при терапии алирокумабом позволяет также ожидать сокращения потребления ресурсов, обусловленных этими событиями. В модели было показано, что число госпитализаций может быть сокращено на 23%, а также может быть сокращено число получающих инвалидность на 24%, что, несомненно, важный результат для группы трудоспособного возраста (табл. 2).

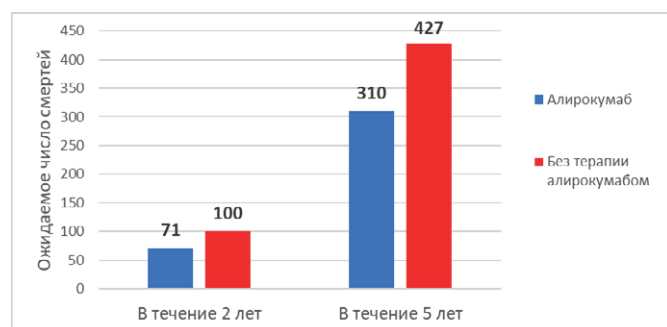


Рис. 3. Ожидаемое число смертей в моделируемой группе без назначения и с назначением алирокумаба

Fig. 3. The expected number of deaths in the simulated group without and with alirocumab

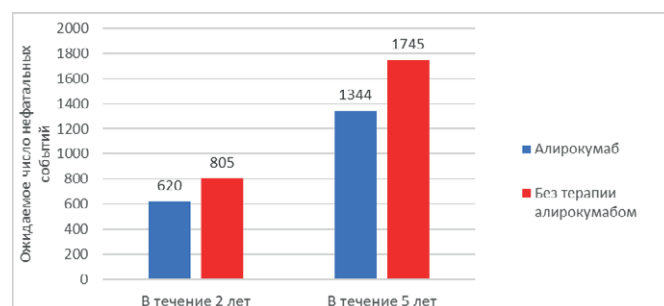


Рис. 4. Ожидаемое число нефатальных сердечно-сосудистых событий в моделируемой группе без назначения и с назначением алирокумаба

Fig. 4. The expected number of nonfatal cardiovascular events in the simulated group without and with alirocumab

Таблица 1

Распределение ожидаемых нефатальных событий по категориям

Table 1

Distribution of expected non-fatal events by category

Нефатальное событие Non-fatal event	Терапия в течение 2 лет 2-years therapy		Терапия в течение 5 лет 5-years therapy	
	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab
Инфаркт миокарда	245	319	532	691
Ишемический инсульт	37	58	81	126
Нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации	11	20	23	44
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	80	89	173	192
Реваскуляризация по поводу ИБС	247	320	535	693

Таблица 2

Ожидаемое число госпитализаций и число впервые признанных инвалидами

Table 2

The expected number of hospitalizations and the number of people recognized as disabled for the first time

Показатель Parameter	Терапия в течение 2 лет 2-years therapy		Терапия в течение 5 лет 5-years therapy	
	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab	Алирокумаб Alirocumab	Без алирокумаба W/o alirocumab
Число госпитализаций	671	874	1 566	2 040
Число впервые признанных инвалидами	80	105	173	228

При анализе чувствительности в модели, когда значение показателя отношения рисков для смертности для алирокумаба было принято равным нижней границе доверительного интервала (0,56), число спасённых жизней при терапии в течение 2 лет увеличилось до 44, в течение 5 лет до 180. При моделировании с использованием значения отношения рисков, равного верхней границе доверительного интервала (0,90), эти значения составили соответственно 10 и 40 спасённых жизней.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании мы моделировали эффект назначения алирокумаба у пациентов трудоспособного возраста, перенёсших инфаркт миокарда менее 12 месяцев назад, с уровнем ХС ЛНП более 5,0 ммоль/л, численность данной группы в РФ пред-

положительно составляет 3 029 человек. Результаты моделирования показали, что при проведении терапии в течение 2 лет в этой группе может быть предотвращено 29 смертей и 185 нефатальных событий, при увеличении продолжительности терапии до 5 лет число спасённых жизней составит 117 и 401 нефатальное сердечно-сосудистое событие будет предупреждено.

Клиническая эффективность препаратов, воздействующих на активность белка PCSK9, на настоящий момент не вызывает сомнений. Для ингибиторов PCSK9, зарегистрированных в настоящий момент в РФ, — алирокумаба и эволокумаба — было продемонстрировано статистически значимое снижение риска развития серьёзных сердечно-сосудистых осложнений в крупных мультицентровых исследованиях с высоким уровнем доказательности [8, 9]. Однако их стоимость требует тщательного

выбора пациентов, для которых данная терапия принесёт максимальную пользу. Это нашло отражение в действующих клинических рекомендациях — выбраны пациенты, для которых терапия данными препаратами становится «жизнеспасающей», т. е. при очень высоком риске при недостижении целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в сочетании / без эзетимиба, или у пациентов с непереносимостью статинов [5, 6, 24, 25].

В то же время систематический обзор клинико-экономических исследований, изучавших эту группу препаратов, опубликованный в 2020 г., показал, что при наличии несомненного клинического эффекта дополнительные затраты в расчёте на дополнительный клинический эффект в большинстве исследований выходят за пределы порога готовности платить [26]. В зарубежных клинических рекомендациях специально рассматривается вопрос оценки затратной эффективности этих препаратов, и отмечается, что даже с учётом сокращения затрат, связанных с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, при существующих ценах на лекарственные препараты, результаты клинико-экономических исследований указывают на необходимость введения более строгих критериев для выделения целевой группы для назначения ингибиторов PCSK9, в частности повышения порогового значения ХС ЛНП [5, 25]. В более позднем клинико-экономическом исследовании алирокумаба, основывающемся на индивидуальных данных пациентов, полученных в рамках исследования ODYSSEY OUTCOMES, выполненном с позиции плательщика за услуги здравоохранения США, было показано, что назначение данной терапии у пациентов с базовым уровнем ХС ЛНП выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) можно оценить как экономически целесообразное [26].

Мы в своём исследовании последовали этой же логике, также предположив назначение алирокумаба в группе с очень высоким уровнем ХС ЛНП. В РФ было недавно опубликовано клинико-экономическое исследование, изучавшее в целом целесообразность расширения программы льготного лекарственного обеспечения взрослых пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, включая не достигших липидных целей на терапии статинами, за счёт увеличения частоты использования лекарственных препаратов эзетимиба, алирокумаба, эволокумаба, применяемых в комбинации со статинами, по сравнению с текущей практикой. Авторы данного исследования пришли к выводу, аналогичному полученному в нашем исследовании — рас-

ширение этой программы позволит увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизит вероятность острых сердечно-сосудистых событий. При этом значение показателей затратной эффективности ниже предполагаемого порогового значения (рассчитанного как трёхкратный размер валового внутреннего продукта на душу населения, в 2022 г. — 2,8 млн руб. за единицу эффекта), в расчёте на 1 добавленный год жизни, однако при расчёте на 1 QALY пороговое значение было превышено на 29–44% [27]. Следует отметить, что в данном исследовании в модели предполагалась смена лекарственной терапии при недостижении целевого показателя в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [6].

Основным преимуществом и одновременно ограничением нашего исследования является использование модели, построенной на основании данных о конечных исходах, полученных в ходе клинического исследования. С одной стороны, наша модель не зависит от допущений, обычно используемых в моделях, изучающих терапию, корректирующую дислипидемию, о взаимосвязях между суррогатными показателями (ХС ЛНП) и конечными исходами. С другой стороны, мы используем данные, полученные для популяции с уровнем ХС ЛНП выше 2,6 ммоль/л, для популяции со значительно более высоким уровнем ХС ЛНП, т. е. существует вероятность, что мы недооцениваем возможный эффект терапии. Кроме того, ориентируясь на средний возраст участников исследования ODYSSEY OUTCOMES, мы предположили назначение алирокумаба только у лиц трудоспособного возраста. Такое решение в реальности может быть оправдано за счёт того, что у этих пациентов будет дополнительное преимущество от терапии, так как, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения, она также будет способствовать сохранению у них трудоспособности, что также является дополнительным экономическим аргументом. В то же время сохранение здоровья у лиц пенсионного возраста является не менее важной задачей, в том числе и с экономической точки зрения, так как снижается потребность пожилых в постороннем уходе и помощи.

При обсуждении медикаментозной профилактики важным является вопрос приверженности пациентов терапии. Это один из ключевых вопросов, в частности, для терапии статинами, отдельно рассматриваемый в зарубежных клинических рекомендациях [5, 25]. В недавно опубликованном российском исследовании было продемонстрировано, что у 26% пациентов с ИБС была низкая степень

приверженности терапии, при этом был продемонстрирован более низкий риск наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с удовлетворительной степенью приверженности [28]. В случае ингибиторов PCSK9 можно ожидать, что необходимость их применения 1–2 раза в месяц будет способствовать приверженности терапии, но оценить влияние этого фактора на клинические исходы мы пока не можем.

Выводы / Conclusions

Включение алирокумаба во вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с недавно перенесённым ИМ и уровнем ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л, трудоспособного возраста позволяет снизить в этой группе смертность на 29% и число нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др., на 22%, как следствие может быть снижен выход на инвалидность в этой группе на 24%. Увеличение длительности терапии значимо увеличивает абсолютное число предотвращённых неблагоприятных событий.

Снижение числа нефатальных сердечно-сосудистых событий, в свою очередь, снижает нагрузку на специализированные сердечно-сосудистые стационары, ожидаемое число госпитализаций может быть сокращено на 24%.

Моделирование показало, что терапия алирокумабом у пациентов с недавно перенесённым ИМ

и уровнем ХС-ЛНП выше 5,0 ммоль/л может сократить смертность в этой группе и предотвратить развитие серьезных нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, что позволит, в частности, снизить нагрузку на специализированные стационары, а также предотвратить выход пациентов на инвалидность. В то же время принятие управленческого решения требует взвешенного учета всех этических, клинических и экономических аспектов, включая оценку затрат и потенциального эффекта с позиции порога готовности платить и формирования бюджета системы здравоохранения конкретной страны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Conflicts of interests. Authors are declared that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку исследования, модели, получение и интерпретацию результатов, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution. All authors have made a significant contribution to the development of the study, the model, obtaining and interpreting the results, writing and editing the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатьева Виктория Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: viignat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

SPIN-код: 7492-1872

к. м. н., н. с. отдела укрепления общественного здоровья ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; доцент Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ignatyeva Victoria I.

Corresponding author

e-mail: viignat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

SPIN code: 7492-1872

PhD, Cand. Sci. Med., research officer of the Public Health promotion department at National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation; Assistant professor of the High School of Healthcare Management at Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Assistant professor of department of health economics, management and technology assessment FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Концевая Анна ВасильевнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

SPIN-код: 6787-2500

д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Драпкина Оксана МихайловнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

SPIN-код: 4456-1297

д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Деркач Елена ВладимировнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

SPIN-код: 2523-1670

к. м. н., директор Автономной некоммерческой организации «Национальный Центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва, Российская Федерация

Kontsevaya Anna V.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

SPIN code: 6787-2500

Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for the scientific and analytical activities at National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Drapkina Oksana M.ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

SPIN code: 4456-1297

Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

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

SPIN code: 2523-1670

PhD, Cand. Sci. Med., Director, The National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. [WHO. Cardio-vascular diseases]. [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (обращение к ресурсу: 31.03.2023).
- Число умерших по основным классам причин смерти. Демография / Федеральная служба государственной статистики. 2021. [The number of deaths by the main classes of causes of death. Demographics / Federal State Statistics Service. 2021. (In Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#> (обращение к ресурсу: 02.03.2023).
- Состояние и динамика инвалидности взрослого населения Российской Федерации: доклад ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации. 2019. [The state and dynamics of disability of the adult population of the Russian Federation: Report of the Federal State Budgetary Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation. 2019. (In Russ.)]. <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/36> (обращение к ресурсу: 12.05.2022).
- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена", одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. [Clinical guidelines "Lipid metabolism disorders", approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1 (обращение к ресурсу: 11.04.2023).
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014;54:273–93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- Khan SA, Naz A, Qamar MM, Shar R. Meta-Analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2020;134:69–73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018
- Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубаева И. А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста.

- Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):102–7. [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):102–7. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3920
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37. [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: The study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
- Szarek M, White HD, Schwartz GG et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(4):387–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa649
- Александрова Г. А. и соавт. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть III. М., 2020. 160 с. [Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Part III. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Александрова Г. А. и соавт. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Часть VII. М., 2020. [Morbidity of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Part VII. Moscow, 2020. (In Russ.)].
- Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: An analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(2):103–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840
- Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(2):101–8. doi: 10.1007/s40273-013-0123-9
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
- Diaby V, Ali AA, Adunlin G et al. Parameterization of a disease progression simulation model for sequentially treated metastatic human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(6):991–6. doi: 10.1185/03007995.2016.1149056

19. Guide to calculating national life tables — Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/methodologies/guidetocalculatingnational-lifetables> (accessed: 18.10.2022).
20. Мендрина Г. И., Олейниченко В. Ф. Методика построения и анализа таблиц смертности, определения средней продолжительности предстоящей жизни: учебное пособие. Т.: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. 60 с. [Mendrina GI, Oleynichenko VF. Methodology for constructing and analyzing mortality tables, determining the average life expectancy: Textbook. T.: Siberian State Medical University, 2008. (In Russ.)].
21. Центр демографических исследований Российской экономической школы. Коэффициенты смертности по возрасту и полу. Россия и регионы, однолетние возрастные группы, 2015–2021 гг. [Center for Demographic Research of the Russian School of Economics. Mortality rates by age and gender. Russia and regions, one-year age groups, 2015–2021. (In Russ.)]. http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data (обращение к ресурсу: 18.10.2022).
22. Экспертная дискуссия “Бремя инсульта: цена возвращения к жизни”. [Expert discussion “The burden of stroke: the price of returning to life”. (In Russ.)]. https://vk.com/video-28944118_456239318 (обращение к ресурсу: 03.06.2023).
23. Шмакова Н. Н. Совершенствование комплексной реабилитации инвалидов вследствие ишемической болезни сердца: дис. ... к. м. н. М., 2022. [Shmakova NN. Improving the comprehensive rehabilitation of disabled people due to coronary heart disease: Diss. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2022. (In Russ.)]. <https://www.sechenov.ru/pressroom/publications/shmakova-nataliya-nikolaevna/>.
24. Grundy SM, Feingold KR. Guidelines for the management of high blood cholesterol. *Endotext. MDText.com, Inc.*, 2022.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):E1082–E1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
26. Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD et al. Cost-effectiveness of Alirocumab in patients with acute coronary syndromes: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(18):2297–308. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.029
27. Бессонова Т. О., Мухортова П. А., Терян Р. А. и соавт. Оценка клинико-экономической целесообразности применения лекарственных препаратов эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб и инклисиран в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):17–34. [Bessonova TO, Mukhortova PA, Teryan RA et al. Cost-effectiveness analysis of using atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, alirocumab, evolocumab, inclisiran in adults with very high cardiovascular risk under the preferential drug provision program. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):17–34. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.173
28. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Саакова Л. Н. и соавт. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26–33. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN et al. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(1):26–33. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2023-1-26-33

Фармакоэкономический анализ применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для системной терапии пациентов с atopическим дерматитом среднетяжёлого и тяжёлого течения

© Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.², Ильина Н. И.³

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Российская Федерация

³ — ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для лечения среднетяжёлого и тяжёлого atopического дерматита. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — ретроспективный. Методы фармакоэкономического анализа: клинко-экономический анализ (анализ «затраты-эффективность»), анализ влияния на бюджет. **Источники данных.** Об эффективности сравниваемых альтернатив — метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению сравниваемых препаратов, клинические рекомендации; о стоимости препаратов — Государственный реестр предельных отпускных цен. **Результаты.** В рамках клинко-экономического анализа наименьшие значения показателя «затраты-эффективность» (CER) для обеих степеней ответа EASI-75 и EASI-90 получены для упадацитиниба. Для упадацитиниба, принимаемого в режиме 15 мг/сут, стоимость достижения ответов EASI-75 и EASI-90 ниже в сравнении с дупилумабом, соответственно, на 63,9 и 70,3%; в сравнении с барицитинибом — на 44,2 и 46,8%; для упадацитиниба, применяемого в режиме 30 мг/сут, стоимость достижения эффекта в сравнении с дупилумабом ниже, соответственно, на 40,8 и 56,2%, а в сравнении с барицитинибом — на 8,5 и 21,4%. Анализ влияния на бюджет показал, что увеличение доли пациентов, получающих ингибиторы янус-киназы, с 20 до 45% за счёт снижения доли пациентов, получающих дупилумаб, позволит снизить нагрузку на бюджет на 11,6% (1,25 млрд руб.) при изменении с первого года или на 7,9% (0,86 млрд руб.) при постепенном изменении в течение 3 лет. Анализ упущенных возможностей показал, что при увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб, до 35%, а получающих барицитиниб — до 10%, в первый год можно будет дополнительно обеспечить терапией 741 пациента, во второй — 629 пациентов и в третий — 567 пациентов. **Заключение.** Увеличение доли упадацитиниба позволит не только значительно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения за счёт отказа от применения у части пациентов более дорогостоящего дупилумаба, но и увеличить долю пациентов, достигающих целей терапии по показателям EASI-75 и EASI-90.

Ключевые слова: atopический дерматит; терапия; EASI-75; EASI-90; ингибиторы JAK; иммунобиологические препараты; терапевтические моноклональные антитела; упадацитиниб; барицитиниб; дупилумаб

Для цитирования: Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Ильина Н. И. Фармакоэкономический анализ применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для системной терапии пациентов с atopическим дерматитом среднетяжёлого и тяжёлого течения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):70–84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-70-84>

Поступила: 23 июня 2023 г. **Принята:** 23 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Pharmacoeconomical analysis of the use of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for systemic therapy of patients with moderate and severe atopical dermatitis

© Sergey K. Zyryanov¹, Ilya N. Dyakov², Natalia I. Ilina³

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

² — Non-profit organization "Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems", Moscow, Russian Federation

³ — Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Objective. Comparative pharmacoeconomic evaluation of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for the treatment of moderate to severe atopical dermatitis. **Materials and methods.** Study design — retrospective. Pharmacoeconomic analysis method — cost-effectiveness analysis, budget impact analysis. **Data sources.** On the effectiveness of compared alternatives — meta-analysis of randomized clinical trials for the compared drugs, clinical recommendations; on the cost of drugs — the state register of maximum selling prices. **Results.** Lowest cost-effectiveness (CER) values for both EASI-75 and EASI-90 responses were for upadacitinib. For upadacitinib 15 mg/day, the cost of achieving EASI-75 and EASI-90 responses was reduced by 63.9 and 70.3%, respectively compared to dupilumab and by 44.2 and 46.8% compared to baricitinib. For upadacitinib 30 mg/day, the reduction in the cost of achieving the effect compared to dupilumab will be, respectively, 40.8 and 56.2%, and compared with baricitinib — 8.5 and 21.4%. The budget impact analysis (BIA) showed that the increase in the share of upadacitinib from 15 to 35%, and the proportion of baricitinib — from 5 to 10% due to a decrease in the proportion of patients, receiving dupilumab will reduce the

budget impact in the treatment of patients with severe atopic dermatitis on the scale of the Russian Federation by a total of 11.6% (RUB 1.25 billion) with a single-step change from the first year and by 7.9% (RUB 0.86 billion) with a gradual change over 3 years. An analysis of missed opportunities showed that if the share of upadacitinib changes to 35% 741 patients can be additionally provided with therapy in the first year, 629 patients in the second year and 567 patients in the third (with a target population size of 4929 patients). **Conclusion.** Increasing the share of upadacitinib will not only significantly reduce the burden on the budget of the healthcare system by refusing to use more expensive dupilumab in some patients, but also increase the proportion of patients achieving the goals of therapy in terms of EASI-75 and EASI-90.

Keywords: moderate to severe atopic dermatitis; therapy; EASI-75; EASI-90; JAK inhibitors; immunobiological drugs; therapeutic monoclonal antibodies; upadacitinib; baricitinib; dupilumab

For citation: Zyryanov SK, Dyakov IN, Ilina NI. Pharmacoeconomical analysis of the use of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for systemic therapy of patients with moderate and severe atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(2):70–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-70-84>

Received: June 23, 2023. **Accepted:** June 23, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

Согласно утверждённым клиническим рекомендациям [1], атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Доля пациентов с атопическим дерматитом в структуре кожных заболеваний составляет, по разным оценкам, от двадцати до сорока процентов; данное заболевание встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [1, 2].

Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 2–8% [1, 3]. Согласно данным федерального статистического наблюдения, в 2018 году в Российской Федерации распространённость атопического дерматита среди всего населения составила 426,3:100 000. Среди детей в возрасте 0–14 лет — 1589,4:100 000, а среди детей в возрасте 15–17 лет — 1134,0:100 000 [1, 2].

Течение заболевания варьирует от лёгкого до тяжёлого. Лёгкое течение характеризуется преимущественно ограниченно локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии. Для среднетяжёлого течения характерно распространённое поражение кожных покровов. Более высокая частота обострений (3–4 раза в год) с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 месяца. Процесс приобретает упорное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

Наиболее выраженные симптомы заболевания проявляются при тяжёлом течении — кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями (5 раз в год и чаще), редкими и непродолжительными ремиссиями (1–1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Характерен выраженный зуд, приводящий к нарушению сна [1]. Кроме того, течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной), возможно развитие доброкачественной лимфоаденопатии, рецидивирующих кератоконъюнктивитов.

АтД тяжёлого течения приводит к наиболее значительному ухудшению качества жизни пациентов, что сказывается на выраженности социально-экономического бремени заболевания. При отсутствии должного эффекта от проводимой противовоспалительной местной и/или фототерапии, короткого курса системных глюкокортикостероидов рекомендуется, помимо топических средств, применение системного лечения. Согласно клиническим рекомендациям [1], у пациентов с 6 лет и старше при АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения при отсутствии противопоказаний применяют препарат дупилумаб. Помимо этого, в медицинской практике все большее распространение стало получать применение селективных иммунодепрессантов, в частности селективных ингибиторов янус-киназы (JAK) [5]. Из зарегистрированных в РФ препаратов этого класса показания для применения при АтД имеют три препарата: барицитиниб (пациенты 18 лет и старше) и упадацитиниб (пациенты 12 лет и старше), а также аброцитиниб (пациенты 12 лет и старше). Последний препарат на данный момент не имеет зарегистрированной цены в Государственном реестре предельных отпускных цен, поэтому он не был включён в данное исследование.

В настоящее время в РФ применяются дупилумаб, барицитиниб и упадацитиниб. При этом большинство пациентов получают в качестве системной терапии дупилумаб, являющийся рекомбинантным человеческим моноклональным антителом. Учитывая высокую стоимость иммунобиологической терапии и ограниченность бюджетов в системе здравоохранения РФ, представляется актуальным проведение сравнительной фармакоэкономической оценки применения упомянутых выше препаратов для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД, что и является целью настоящего исследования.

Клинико-экономический анализ позволяет оценить, какой из представленных препаратов позволяет добиться требуемого эффекта при наименьших затратах, в то время как анализ влияния на бюджет позволяет оптимизировать распределение пациентов по применяемой терапии при минимизации расходов системы здравоохранения.

Материалы и методы / Material and methods

Для проведения клинико-экономического анализа был проведён поиск научных публикаций в базе данных PubMed по запросу «dupilumab AND bari-

itinib AND upadacitinib AND atopic dermatitis» [6]. В результате было обнаружено 15 публикаций различной степени доказательности. Наибольшей доказательностью обладают клинические исследования с прямым сравнением и метаанализы. Исследований, в которых выполнялось бы прямое сравнение клинической эффективности дупилумаба, барицитиниба и упадацитиниба при лечении тяжёлого АтД, не проводилось. В связи с этим в качестве источника данных о сравнительной эффективности препаратов выбран метаанализ, в котором было проведено сопоставление эффективности сравниваемых препаратов [5]. В качестве критериев эффективности для проведения сравнения была выбрана частота достижения ответа по показателям EASI-75 и EASI-90 к 16-й неделе терапии. Ответ EASI-75 (EASI-90) определяется как улучшение общей оценки по шкале EASI не менее чем на 75% (90%) по сравнению с исходным уровнем. Частота достижения ответа — доля пациентов, которые в ходе клинического исследования достигли соответствующего ответа на терапию.

Результаты метаанализа, использованные при проведении клинико-экономического анализа, приведены в табл. 1. Анализ проводили для взрослой популяции.

Таблица 1

Частота достижения эффекта при применении в монотерапии сравниваемых препаратов для лечения АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения (по Silverberg JI et al., 2021 [5])

Table 1

The frequency of effect when compared drugs for the treatment of moderate to severe AtD are used in monotherapy (according to Silverberg JI et al., 2021 [5])

Показатель	Дупилумаб 300 мг, 1 раз в 2 недели		Барицитиниб, 4 мг ежедневно		Упадацитиниб, 15 мг		Упадацитиниб, 30 мг	
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
Ответ EASI-75	0,435	0,247–0,610	0,341	0,194–0,526	0,581	0,409–0,735	0,708	0,547–0,830
Ответ EASI-90	0,255	0,134–0,432	0,232	0,111–0,428	0,414	0,245–0,608	0,561	0,370–0,736

Приведённые значения критерия эффективности использовали для расчёта показателя «затраты-эффективность» CER (Cost-Effectiveness Ratio) по формуле:

$$CER = \frac{DC}{Ef}, \text{ где}$$

CER — показатель «затраты-эффективность» (затраты на достижение критерия эффективности);

DC — прямые затраты;

Ef — значение критерия эффективности.

В качестве величины прямых затрат использовали средневзвешенные затраты на применение сравниваемых лекарственных препаратов. Барицитиниб и упадацитиниб у всех пациентов целевой группы [5] применяются в постоянной дозировке. Дупилумаб имеет различные схемы дозирования для пациентов различного возраста и с разной массой тела (табл. 2). В метаанализе [5], из которого были взяты значения критериев эффективности, представлены критерии эффективности только для одного режима дозирования дупилумаба: иницирующая доза — 600 мг, затем — по 300 мг каждые

две недели, в связи с чем в настоящем исследовании рассматриваются именно критерии эффективности, соответствующие указанному режиму дозирования.

Указанные выше режимы применения препаратов были использованы для оценки значений затрат в рамках проведённого клинико-экономического анализа. Для препарата упадацитиниб рассматривали два варианта дозирования: 15 мг или 30 мг один раз в сутки. Данные дозы могут применяться в зави-

симости от индивидуальных особенностей течения заболевания. Для барицитиниба рассматривался только один режим дозирования — 4 мг один раз в сутки. Доза барицитиниба 2 мг/сут не была включена в рассмотрение, поскольку такая доза используется у ограниченной популяции пациентов (у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, а также у пациентов с устойчивым контролем в обоих режимах дозирования).

Таблица 2

Режим применения сравниваемых препаратов

Table 2

Treatment regimen for compared drugs

Международное непатентованное название	Торговое наименование	Режим применения	Характеристика пациентов целевой группы
Барицитиниб	Олумиант	4 мг	Пациенты старше 18 лет [7]
Упадацитиниб	Ранвэк	15 мг или 30 мг один раз в сутки	Пациенты 12–17 лет массой >30 кг, взрослые [8]
Дупилумаб	Дупиксент	600 мг, затем 300 мг каждые 2 недели	Взрослые пациенты, а также пациенты в возрасте 6–17 лет, массой >60 кг [9]
		600 мг, затем 300 мг 1 раз в 4 недели	Пациенты в возрасте 6–17 лет, массой 15–30 кг [9]
		400 мг, затем 200 мг каждые 2 недели	Пациенты в возрасте 6–17 лет, массой 30–60 кг [9]

Длительность рандомизированных клинических исследований, включённых в метаанализ *Silverberg JI et al.*, 2021 [5], для всех трёх сравниваемых препаратов составила 16 недель, в связи с чем горизонт клинико-экономического анализа также составил 16 недель.

При проведении анализа влияния на бюджет одной из ключевых задач является корректное определение размера целевой популяции пациентов. Согласно данным официальных инструкций по применению лекарственных препаратов (см. табл. 2) [7–9], наиболее узкая целевая популяция у препарата барицитиниба — пациенты старше 18 лет [7]. Для препарата упадацитиниба целевую популяцию составляют пациенты 12 лет и старше [8]. Наиболее обширная целевая популяция из сравниваемых препаратов у лекарственного средства дупилумаба: он показан к применению с 6 лет. При этом режим применения варьирует в зависимости от возраста (6–17 лет и от 18 лет) и массы тела (15–30 кг, 30–60 кг, >60 кг). В свя-

зи с этим при расчёте целевой популяции пациентов использовали данные по численности населения РФ в зависимости от возраста на 1 января 2021 г. [10]. Рассчитанная на основании этих данных численность популяций по возрастным группам составила:

0–5 лет — 10 015 926 человек;
6–11 лет — 11 039 314 человек;
12–14 лет — 4 832 472 человека;
15–17 лет — 4 495 629 человек;
18+ лет — 115 787 674 человек.

Поскольку режим применения дупилумаба у детей и подростков зависит от массы тела, рассчитывали среднюю массу пациентов в возрасте 6–17 лет в соответствии с данными ВОЗ о средней массе детей и подростков (табл. 3) [14]. При этом для усреднения расчётов была взята средняя масса девочек и мальчиков на середину года, рассчитанная как среднее значение для массы на начало текущего и следующего годов.

Таблица 3

Масса детей и подростков в возрасте 6–17 лет

Table 3

Weight of children and adolescents aged 6–17 years

Возраст, лет	Масса тела мальчиков, кг	Масса тела девочек, кг	Среднее значение массы для девочек и мальчиков к указанному возрасту, кг	Среднее значение массы для девочек и мальчиков на середину года, кг
6	20,5	20,2	20,4	21,5
7	22,9	22,4	22,7	23,9
8	25,4	25,0	25,2	26,7
9	28,1	28,2	28,2	29,9
10	31,2	31,9	31,6	33,3
11	35,5	34,8	35,1	37,7
12	39,8	40,7	40,2	43,1
13	44,3	47,8	46,0	48,7
14	49,7	53,1	51,4	53,5
15	55,6	55,5	55,5	57,4
16	61,8	56,6	59,2	61,1
17	66,9	59,0	63,0	64,0
18	70,0	60,0	65,0	-

Таким образом, распределение по возрасту и массе тела составит:

15–30 кг — дети в возрасте 6–9 лет;

30–60 кг — дети и подростки в возрасте 10–15 лет;

>60 кг — подростки 16–17 лет и взрослые.

Распределение пациентов по возрасту и массе тела для назначения препаратов сравнения приведено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от возраста и массы тела по показанным к применению сравниваемым препаратам

Table 4

Patient disposition by age and weight by comparator indication

Препарат	6–17 лет				18 лет и старше
	15–30 кг, 6–9 лет	30–60 кг		>60 кг, 16–17 лет	
		10–11 лет	12–15 лет		
Дупилумаб 300 мг	+	+	+	+	+
Упадацитиниб 15 мг	-	-	+	+	+
Упадацитиниб 30 мг	-	-	-	-	+
Барицитиниб 4 мг	-	-	-	-	+

Примечание: Заливкой показаны группы пациентов, входящие в целевую популяцию.

Note: Fill shows groups of patients included in the target population.

Выше, во введении, были приведены данные по распространённости АтД в разных возрастных группах. Исходя из этого, а также учитывая данные по численности населения, приведённые выше, рассчитывали число пациентов с АтД в РФ в зависимости от возраста. При этом учитывали долю пациентов с со среднетяжёлым и тяжёлым течением среди детей и взрослых. Так, согласно данным Silverberg II (2014) [11], частота встречаемости среднетяжёлой формы у детей составляет 26%, а тяжёлой формы — 7%; по данным Chiesa Fuxench ZC (2019) [12], встречаемость среднетяжёлой формы у взрослых составляет 29%, а тяжёлой формы — 11%. Эти значения были использованы для расчёта размера целевой популяции пациентов с АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения, которым показано назначение рассматриваемых препаратов.

Число взрослых пациентов с АтД рассчитывали как разницу общего числа пациентов с АтД в стране (при распространённости 426,3:100 000 населения) и числа пациентов с АтД в возрасте 0–17 лет (распространённость среди детей от 0 до 14 лет — 1589,4:100 000, а среди детей в возрасте от 15 до 18 лет — 1134,0:100 000 населения).

Затраты на применение сравниваемых препаратов рассчитывали с учётом режимов их применения, указанных в табл. 2, в зависимости от возраста и массы тела пациентов. Стоимость сравниваемых препаратов согласно данным официального сайта Государственного реестра предельных отпускных цен [13] представлена в табл. 5. При расчётах использовали цены с учётом 10% налога на добавленную стоимость (НДС) и торговой надбавки (ТН) в размере 11,98% [4].

Таблица 5

Стоимость препаратов сравнения

Table 5

Cost of comparators

МНН	Торговое наименование	Лекарственная форма	Дозировка	№	Зарегистрированная цена, руб.	Цена с НДС и ТН
Упадацитиниб	Ранвэк	Таблетки	15 мг	30	40 977,83	50 475,67
Упадацитиниб	Ранвэк	Таблетки	15 мг	28	38 245,97	47 110,62
Барицитиниб	Олумиант	Таблетки	4 мг	28	40 258,92	49 590,13
Дупилумаб	Дупиксент	р-р для п/к введения, 1,14 мл	175 мг/мл	2	46 368,00	57 115,18
Дупилумаб	Дупиксент	р-р для п/к введения, 2,0 мл	150 мг/мл	2	69 552,00	85 672,76

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка.

Notes: МНН — INN — international non-proprietary name; НДС — VAT — value added tax; ТН — TN — trade surcharge.

В рамках анализа влияния на бюджет был сделан ряд допущений:

Согласно данным опроса экспертов, осуществляющих лечение пациентов с тяжёлым АтД (опрос проводился среди специалистов КВД и аллергоцентров (70/30), было опрошено около 50 специалистов), было сделано допущение, что в текущей практике 80% пациентов получают дупилумаб, 5% — барицитиниб и 15% — упадацитиниб.

Учитывая меньшую стоимость ингибиторов JAK и высокие показатели их эффективности, сделано допущение, что доля данного класса препаратов будет возрастать. Возрастание числа пациентов, по-

лучающих ингибиторы JAK, будет происходить за счёт снижения доли пациентов, получающих дупилумаб. В качестве допущения можем принять, что распределение пациентов в общей популяции при рассматриваемой практике будет следующим: дупилумаб — 55%, барицитиниб — 10%, упадацитиниб — 35%.

В рамках анализа чувствительности для анализа влияния на бюджет рассмотрен вариант постепенного увеличения доли ингибиторов JAK от года к году: упадацитиниб в первый год — 20%, второй год — 27,5%, третий год — 35%; барицитиниб: первый год — 5%, второй год — 7,5%, третий год — 10%;

дупилумаб: первый год — 75%, второй год — 65%, третий год — 55%.

Среди пациентов, получающих упадацитиниб, доля пациентов, получающих данный препарат в дозе 30 мг/сут, будет составлять в первый год 10%, во второй — 20%, в третий — 30%. Суточная доза 30 мг будет применяться только у пациентов в возрасте от 18 лет.

В рамках анализа влияния на бюджет оценивалась также величина упущенных возможностей, которая рассчитывалась по формуле:

$$U = \Delta DC \div DC1, \text{ где}$$

U — значение величины упущенных возможностей в процентах;

ΔDC — разница прямых затрат между текущей и рассматриваемой практикой;

$DC1$ — затраты на рассматриваемый режим.

Полученное значение пересчитывали в число пациенто-лет (число пациентов при средневзвешенных из расчёта на всю популяцию затратах в год на 1 пациента), для которых можно было бы дополнительно обеспечить терапию препаратами сравнения при использовании рассматриваемой практики вместо текущей при таком же распределении пациентов по возрасту и массе тела.

Как для клинико-экономического анализа, так и для анализа влияния на бюджет ключевым этапом было определение размера целевой популяции пациентов. Учитывая данные по численности населения в РФ в зависимости от возраста, среднюю массу тела детей и подростков в возрасте 6–17 лет по годам, распространённость АтД среди детей и взрослых, а также долю пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, было рассчитано число пациентов с АтД в среднетяжёлой и тяжёлой форме в каждой возрастной группе и определён размер целевой популяции для каждого из сравниваемых препаратов. Исходя из данных, полученных в результате опроса экспертов, было сделано допущение, что из потенциальной (максимальной) целевой популяции пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением АтД в реальной клинической практике системная терапия назначается не более чем 3% пациентов. Размер целевой группы в зависимости от возраста приведён в табл. 5.

Таким образом, дети до 12 лет (1 737 человек) могут получать только дупилумаб, подростки 12–17 лет (1 264 человека) могут получать как дупилумаб, так и упадацитиниб, и взрослые пациенты (1 928 человек) могут получать лечение всеми тремя препаратами.

Таблица 5

Рассчитанное число пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом в РФ в зависимости от возраста и массы тела

Table 5

Calculated number of patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Russian Federation by age and weight

Группа пациентов	Число пациентов, n	Процент от общей популяции, %
6–9 лет (15–30 кг)	1 198	24,3
10–11 лет (30–60 кг)	539	10,9
12–15 лет (30–60 кг)	928	18,8
16–17 лет (>60 кг)	336	6,8
Взрослые (>60 кг)	1 928	39,1
Общая популяция	4 929	100,0

ми. Основываясь на данном допущении, оценочный размер популяции каждого препарата составит для:

- дупилумаба — 4 929 человек;
- упадацитиниба — 3 192 человека;
- барицитиниба — 1 928 человек.

Результаты / Results

Как было указано в разделе «Материалы и методы», при проведении клинико-экономического анализа рассчитывали затраты на применение дупилумаба в начальной дозе 600 мг и далее по 300 мг каждые 2 недели. Расчёт проводился для популяции взрослых пациентов, поскольку только для указанной популяции имеются данные метаанализа [5] по клинической эффективности для всех трёх сравниваемых препаратов. Результаты расчёта затрат приведены в табл. 6.

Таблица 6

Стоимость 16-недельной терапии сравниваемыми препаратами, использованная при расчётах

Table 6

Cost of 16-week treatment with comparable drugs used in calculations

Препарат	Стоимость 16-недельного курса терапии
Упадацитиниб 15 мг	168 282,24
Упадацитиниб 30 мг	336 564,64
Барицитиниб	177 139,20
Дупилумаб	349 446,24

Приведённые значения затрат использовали для расчёта показателя CER — стоимости достижения эффекта для ответа EASI-75 и EASI-90. Разница полученных значений CER показывает

изменение стоимости достижения эффекта при использовании упадациитиниба в сравнении с барицитинибом и дупилумабом. Результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7

Эффективность затрат при применении сравниваемых препаратов при лечении атопического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения

Table 7

Cost effectiveness for the use of compared drugs in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis

Препарат	Эффек- тивность	CER	ΔCER при сравнении терапии упадацитинибом с терапией препаратом сравнения	
			Руб.	%
EASI-75				
Упадацитиниб 15 мг	0,581	289 642,41	-	-
Упадацитиниб 30 мг	0,708	475 373,56	-	-
Дупилумаб 300	0,435	803 324,69	Упадацитиниб 15 мг: -513 682,28 Упадацитиниб 30 мг: -327 951,13	Упадацитиниб 15 мг: -63,9% Упадацитиниб 30 мг: -40,8%
Барицитиниб	0,341	519 469,79	Упадацитиниб 15 мг: -229 827,38 Упадацитиниб 30 мг: -44 096,23	Упадацитиниб 15 мг: -44,2% Упадацитиниб 30 мг: -8,5%
EASI-90				
Упадацитиниб 15 мг	0,414	406 478,84	-	-
Упадацитиниб 30 мг	0,561	599 936,68	-	-
Дупилумаб 300	0,255	1 370 377,41	Упадацитиниб 15 мг: -963 898,57 Упадацитиниб 30 мг: -770 440,73	Упадацитиниб 15 мг: -70,3% Упадацитиниб 30 мг: -56,2%
Барицитиниб	0,232	763 531,03	Упадацитиниб 15 мг: -357 052,19 Упадацитиниб 30 мг: -163 594,35	Упадацитиниб 15 мг: -46,8% Упадацитиниб 30 мг: -21,4%

Представленные данные показывают, что наименьшими значениями показателя «затраты-эффективность» (CER) для обеих степеней ответа EASI-75 и EASI-90 характеризуется упадациитиниб.

В рамках анализа влияния на бюджет рассматривали сценарий с охватом терапией не только взрослой, но и детской популяции. Как описано в разделе «Материалы и методы», в качестве текущей практики было взято следующее распределение пациентов по применяемым средствам лекарственной терапии: дупилумаб — 80%, барицитиниб — 5%, упадациитиниб — 15%. Рассматриваемая практика подразумевала увеличение доли ингибиторов JAK: упадациитиниба — до 35%, барицитиниба — до 10% от общей популяции. При этом учитывали возраст-

ные ограничения на применение препаратов. Ниже, в табл. 8 и 9, приведено распределение пациентов разных возрастных групп по препаратам сравнения в процентном отношении и по числу пациентов соответственно.

Затраты на лечение одного пациента сравниваемыми препаратами по годам приведены в табл. 10. Затраты на упадациитиниб рассчитаны с учётом того, что часть взрослых пациентов будут получать дозу препарата 30 мг/сут: в первый год 10%, во второй — 20%, в третий — 30%. В табл. 11–12 приведены результаты анализа влияния на бюджет для текущей практики и рассматриваемой практики. Изменение нагрузки на бюджет по годам приведено в табл. 13.

Таблица 8
Table 8

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах в процентах

Percentage Distribution of Patients by Drug Use Across Age Groups

Период	Текущий режим				Распределение взрослых								Рассматриваемый режим			
Распределение детей 6–12 лет																
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции		Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции					
Год 1	25,1 %		5,0%	9,1%	39,1%		8,0%		10,0%	21,1%	39,1%					
Год 2	25,1 %		5,0%	9,1%	39,1%		8,0%		10,0%	21,1%	39,1%					
Год 3	25,1 %		5,0%	9,1%	39,1%		8,0%		10,0%	21,1%	39,1%					
Распределение детей 12–17 лет																
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции		Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции					
Год 1	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%		24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%					
Год 2	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%		24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%					
Год 3	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%		24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%					
Распределение детей 12–17 лет																
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции		Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции					
Год 1	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%		8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%					
Год 2	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%		8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%					
Год 3	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%		8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%					
Суммарно по всей целевой популяции																
	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции		Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции					
Год 1	80,0%		5,0%	15,0%	100,0%		55,0%		10,0%	35,0%	100,0%					
Год 2	80,0%		5,0%	15,0%	100,0%		55,0%		10,0%	35,0%	100,0%					
Год 3	80,0%		5,0%	15,0%	100,0%		55,0%		10,0%	35,0%	100,0%					

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах по числу человек

Distribution of patients (number of people) by medication in different age groups

Период	Текущий режим	Рассматриваемый режим									
Распределение взрослых											
Годы	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно			
Год 1	1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928			
Год 2	1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928			
Год 3	1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928			
Распределение детей 6–12 лет											
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	
Год 1	1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737	
Год 2	1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737	
Год 3	1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737	
Распределение детей 12–17 лет											
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	
Год 1	713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264	
Год 2	713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264	
Год 3	713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264	
Суммарно по всей целевой популяции											
	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов от общей популяции			
Год 1	3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929			
Год 2	3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929			
Год 3	3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929			

Таблица 10

Стоимость года терапии сравниваемыми препаратами

Table 10

Cost of a year of treatment with comparable drugs

Период	Дупилумаб, руб.			Упадацитиниб, руб.		Барицитиниб, руб.
	6–17 лет, 15–30 кг	6–17 лет, 30–60 кг	Взрослые, 6–17 лет >60 кг	15 мг/сут, руб.	30 мг/сут, руб.	
Год 1	543 583,04	698 893,10	1 048 338,72	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40
Год 2	504 755,68	673 008,18	1 009 511,36	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40
Год 3	504 755,68	673 008,18	1 009 511,36	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40

Таблица 11

Анализ влияния на бюджет для текущей терапевтической практики

Table 11

Budget impact analysis for current therapeutic practice

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	3 091,4	141,6	429,3	3 662,3
Год 2	2 954,5	141,6	453,4	3 549,5
Год 3	2 954,5	141,6	478,0	3 574,1
Суммарно за 3 года	9 000,4	424,9	1 360,7	10 786,0

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет для рассматриваемой терапевтической практики

Table 12

Budget impact analysis for the considered therapeutic practice

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	1 899,8	283,8	1 000,3	3 183,9
Год 2	1 807,0	283,8	1 057,2	3 148,0
Год 3	1 807,0	283,8	1 114,6	3 205,5
Суммарно за 3 года	5 513,8	851,5	3 172,1	9 537,4

Таблица 13

Изменение нагрузки на бюджет при сравнении текущей и рассматриваемой терапевтической практики

Table 13

Change in budget burden when comparing current and considered therapeutic practice

Период	Текущий режим, млн руб.	Рассматриваемый режим, млн руб.	Разница при применении рассматриваемого режима вместо текущего режима		Упущенные возможности	
			Млн руб.	Проценты	% от затрат	Число пациентов
Год 1	3 662,3	3 183,9	-478,4	-13,1%	15,0%	741
Год 2	3 549,5	3 148,0	-401,5	-11,3%	12,8%	629
Год 3	3 574,1	3 205,5	-368,7	-10,3%	11,5%	567
Суммарно за 3 года	10 786,0	9 537,4	-1 248,6	-11,6%	-	-

Анализ влияния на бюджет показал, что увеличение доли упадацитиниба с 15 до 35% и одновременное увеличение доли барицитиниба с 5 до 10% за счёт доли пациентов, получающих дупилумаб, позволит снизить нагрузку на бюджет при лечении пациентов с тяжёлым АтД в масштабах РФ суммарно на 1,25 млрд руб., или на 11,6%. При этом в первый год можно будет дополнительно обеспечить терапией 741 пациента, во второй — 629 пациентов и в третий — 567 пациентов.

В рамках анализа чувствительности был рассмотрен более реалистичный вариант, при котором достижение указанного изменения доли ингибиторов JAK будет происходить постепенно в течение трёх лет. Ниже, в табл. 14 и 15, приведено распределение пациентов в возрастных группах по процентному соотношению и в абсолютных числах. В табл. 16–17 приведены результаты анализа влияния на бюджет для этого сценария.

Таблица 14

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK в процентах

Table 14

Patient disposition across different age groups with a gradual increase in the percentage of patients receiving JAK inhibitors

Период	Рассматриваемый режим				
Распределение взрослых					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	22,0%		5,0%	12,1%	39,1%
Год 2	15,0%		7,5%	16,6%	39,1%
Год 3	8,0%		10,0%	21,1%	39,1%
Распределение детей 6–12 лет					
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 2	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 3	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Распределение детей 12–17 лет					
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	13,0%	4,7%	0,0%	7,9%	25,6%
Год 2	10,8%	3,9%	0,0%	10,9%	25,6%
Год 3	8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%
Суммарно по всей целевой популяции					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	75,0%		5,0%	20,0%	100,0%
Год 2	65,0%		7,5%	27,5%	100,0%
Год 3	55,0%		10,0%	35,0%	100,0%

Таблица 15

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK, по числу человек

Table 15

Patient disposition across different age groups with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors by number of people

Период	Рассматриваемый режим				
Распределение взрослых					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	1 086		246	596	1 928
Год 2	739		370	819	1 928
Год 3	393		493	1 042	1 928
Распределение детей 6–12 лет					
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	1 198	539	0	0	1 737
Год 2	1 198	539	0	0	1 737
Год 3	1 198	539	0	0	1 737
Распределение детей 12–17 лет					
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	642	232	0	390	1 264
Год 2	534	193	0	537	1 264
Год 3	426	154	0	684	1 264
Суммарно по всей целевой популяции					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов
Год 1	3 697		246	986	4 929
Год 2	3 203		370	1 356	4 929
Год 3	2 710		493	1 726	4 929

Таблица 16

Анализ влияния на бюджет для рассматриваемой терапевтической практики при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK

Table 16

Budget impact analysis for the in the considered therapeutic practice with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	2 858,3	141,6	572,1	3 572,0
Год 2	2 267,7	213,0	786,5	3 267,2
Год 3	1 806,4	283,8	1 000,9	3 091,0
Суммарно за 3 года	6 932,4	638,5	2 359,4	9 930,2

Таблица 17

Изменение нагрузки на бюджет при сравнении текущей и рассматриваемой терапевтической практики при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK

Table 17

Change in budget burden when comparing current and considered therapeutic practice with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors

Период	Текущий режим, млн руб.	Рассматриваемый режим, млн руб.	Разница при применении рассматриваемого режима вместо текущего режима		Упущенные возможности	Упущенные возможности
			Млн руб.	% от затрат	% от затрат	Число пациентов
Год 1	3 662,3	3 572,0	-90,3	-2,5%	2,5%	125
Год 2	3 549,5	3 267,2	-282,3	-8,0%	8,6%	426
Год 3	3 574,1	3 091,0	-483,1	-13,5%	15,6%	770
Суммарно за 3 года	10 786,0	9 930,2	-855,8	-7,9%	-	-

Как видно из приведённых данных, даже при постепенном увеличении доли ингибиторов JAK за три года нагрузка на бюджет будет снижаться. При этом уменьшение нагрузки будет становиться более значительным: от 2,5% в первый год до 13,5% в третий год — и за 3 года суммарно составит 7,9%, или 855,8 млн руб.

Заключение / Conclusion

Как видно из результатов проведённого анализа, увеличение доли ингибиторов JAK позволит значительно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения. При этом, учитывая показания для назначения препаратов, большинство пациентов продолжат получать дупилумаб. Тем не менее снижение доли пациентов, получающих дупилумаб, с 80 до 55% позволит снизить нагрузку на бюджет за три года на 11,6% (1,25 млрд руб.) при изменении с первого года и на 7,9% (0,86 млрд руб.) при постепенном изменении в течение 3 лет. При этом наилучшими показателями и стоимости, и клинической эффективности характеризуется препарат упадацитиниб, применение которого позволяет снизить стоимость достижения эффекта для ответов EASI-75 и EASI-90. Для препарата упадацитиниба, принимаемого в режиме 15 мг/сут, стоимость достижения ответов EASI-75 и EASI-90 снижается

в сравнении с дупилумабом, соответственно, на 63,9% и 70,3%; в сравнении с барицитинибом — на 44,2% и 46,8 %; для препарата упадацитиниба, применяемого в режиме 30 мг/сут, снижение стоимости достижения эффекта для ответов EASI-75 и EASI-90 в сравнении с дупилумабом составит, соответственно, 40,8% и 56,2%, а в сравнении с барицитинибом — 8,5% и 21,4%.

Таким образом, увеличение доли упадацитиниба позволит не только снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения за счёт отказа от применения у части пациентов более дорогостоящего дупилумаба, но и увеличить долю пациентов, достигающих целей терапии по показателям EASI-75 и EASI-90.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Зырянов С. К., Ильина Н. И. — концепция исследования, литературный поиск, редактирование статьи; Дьяков И. Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи.

Participation of authors. Zyryanov SK, Ilina NI — research concept, literary search, article editing; Dyakov IN — literary search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Российская Федерация

Ильина Наталья Ивановна

e-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Ilya N. Dyakov

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD, Cand. Sci. (Biol.), General Head of Non-profit organization "Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems", Moscow, Russian Federation

Natalia I. Ilina

e-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for clinical work, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. М., 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Atopicheskij dermatit / Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov, Rossijskaya asociaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Soyuz pediatrov Rossii. Moskva, 2020. (In Russ.)].
2. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(4):8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(4):8–23. (In Russ.)].
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018 May;32(5):657–82. doi: 10.1111/jdv.14891
4. Официальный сайт Федеральной антимонопольной службы РФ. Режим доступа: <https://fas.gov.ru/>.
5. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2022 May;12(5):1181–96. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=dupilumab+AND+baricitinib+AND+upadacitinib+AND+atopic+dermatitis>.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант (барикитиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Olumiant (baricitinib)]. (In Russ.). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=841caf45-8158-491f-b743-6f0bd377e4ae (дата обращения: 01.06.2023).

8. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранвек (упадациниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Ranvek (upadacitinib)]. (In Russ.). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9c192db-e07b-4d3c-b856-b5e6c7f1ab5b (дата обращения: 01.06.2023).
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Дупиксент (дупилумаб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Dupiksent (dupilumab)]. (In Russ.). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5cb00570-024f-44ff-9091-e43a64c01ec6 (дата обращения: 01.06.2023).
10. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. Статистический бюллетень / Федеральная служба государственной статистики. М., 2021. [Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2021 goda. Statisticheskij byulleten' / Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Moskva, 2021. (In Russ.)]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (дата обращения: 01.06.2023).
11. Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014 May-Jun;25(3):107–14. doi: 10.1097/DER.0000000000000034
12. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J. Invest. Dermatol.* 2019 Mar;139(3):583–90. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028
13. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

Нейротоксичность в лечении болезни Паркинсона

© Сирица Н. Я.

МГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В настоящее время нет нейропротективной терапии для лечения болезни Паркинсона (БП), которая бы замедлила прогрессирование патологического процесса и предупредила бы развитие нейродегенеративного процесса. Применяемая симптоматическая терапия не даёт положительного эффекта. В данной работе произведён обзор противопаркинсонических медикаментозных препаратов, которые применяются в лечении БП. Эти препараты дают побочные эффекты, вызывая нейротоксичность, при этом химические агенты, т. е. кислородные радикалы, оказывают неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейротоксичность; лекарственно-индуцированная нейротоксичность; побочные эффекты; кислородные радикалы

Для цитирования: Сирица Н. Я. Нейротоксичность в лечении болезни Паркинсона. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):85–90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-85-90>

Поступила: 27 июня 2023 г. **Принята:** 27 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Neurotoxicity in the treatment of Parkinson's disease

© Nikolay Ya. Siritsa

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, there is no neuroprotective therapy for the treatment of Parkinson's disease (PD), which would slow down the progression of the pathological process and prevent the development of the neurodegenerative process. The applied symptomatic therapy does not give a positive effect. In this paper, an overview of antiparkinsonian medications that are used in the treatment of PD is made. These drugs give side effects, causing neurotoxicity, while chemical agents, i.e. oxygen radicals have an adverse effect on the structure or function of the central or peripheral nervous system.

Keywords: Parkinson's disease; neurotoxicity; drug-induced neurotoxicity; side effects; oxygen radicals

For citation: Siritsa NYa. Neurotoxicity in the treatment of Parkinson's disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(2):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-85-90>

Received: June 27, 2023. **Accepted:** June 27, 2023. **Published:** June 30, 2023

Лечение болезни Паркинсона медикаментозными средствами / Treatment of Parkinson's disease with medications

Проявления болезни Паркинсона (БП) были описаны за несколько тысячелетий до опубликования в 1817 году Джеймсом Паркинсоном «Эссе о дрожательном параличе» [1]. В нём он описал шестерых больных людей, подробно остановившись на таких характерных симптомах заболевания, как тремор покоя, патологическая походка и постуральная неустойчивость, мышечная ригидность и другие. Также он оценил их динамику при прогрессировании заболевания [1, 2]. Работа оставалась незамеченной в течение 40 лет после опубликования [2]. Классические исследования неврологов Говерса У., Вильсона С., Эрба В. и Шарко Ж. в 1868–1881 годах позволили выделить БП как самостоятельное заболевание. По предложению знаменитого французского невролога Шарко заболевание получило имя британского невролога Паркинсона, чей труд не был должным образом оценён при жизни [1].

После определения БП как самостоятельного заболевания возник вопрос о том, поражение каких структур приводит к его симптомам. Французский невролог Эдуард Бриссо в конце XIX столетия предположил, что за развитие заболевания ответственны субталамическое ядро и ножки мозга (отдел среднего мозга) [1]. В 1912 году Фредерик Леви обнаружил специфические клеточные включения в клетках ствола мозга, характерные для БП, впоследствии названные тельцами Леви [1].

В 1919 году русский невролог Третьяков К. Н. определил, что основные патологические изменения при заболевании возникают в чёрной субстанции [3]. Предположения Третьякова К. Н. не признавались медицинским сообществом до их подтверждения немецким патологоанатомом Рольфом Хасспе-ром в 1948 году [1, 4].

Биохимические изменения, которые лежат в основе заболевания, стали изучать в 1950-х годах. За исследование нейротрансммитера дофамина, играющего важную роль в развитии заболевания,

шведский фармаколог Арвид Карлссон получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2000 году [5]. Состав телец Леви был расшифрован в 1997 году [6].

Вместе с исследованиями природы заболевания развивались методы его лечения. Неврологи конца XIX — начала XX столетия отмечали положительный эффект алкалоидов группы атропина белладонны. В 1939 году была предпринята попытка хирургического лечения — деструкция базальных ганглиев. Эти методы были усовершенствованы за последующие 20 лет [7]. До внедрения в клиническую практику леводопы, антихолинергические препараты и хирургическое разрушение базальных ядер оставались методами лечения болезни Паркинсона [5, 8].

В конце 1980 годов стимуляция глубинных структур мозга электрическими импульсами была признана возможным методом лечения заболевания [9].

Произведён обзор основных, применяемых в настоящее время, противопаркинсонических медикаментозных средств, рекомендованных экспертами при лечении БП, как на ранних, так и на поздних стадиях. БП является нейродегенеративной патологией, в этой связи важно знать побочные эффекты применяющихся медикаментозных средств, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС). Рассмотрены следующие медикаментозные средства, применяемые в настоящее время: леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы МАО типа В, амантадин, холинолитики.

Таблица

Обзор противопаркинсонических препаратов, побочных эффектов при терапии на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона

Table

Review of antiparkinsonian drugs, side effects in therapy in the early and late stages of Parkinson's disease

Препараты	Побочные эффекты
Препараты, содержащие леводопу	— Бессонница (инсомния). — Расстройство сна. — Головокружение. — Параноидальные состояния или параноидальный психоз. — Гипомания. — Эйфория или восторг, положительно окрашенный аффект или эмоция. — Депрессия, психическое расстройство, основными признаками которого являются сниженное настроение и снижение или утрата способности получать удовольствие и др. — Деменция — приобретённое слабоумие, стойкое снижение познавательной деятельности с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний и практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. — Атаксия — нарушение согласованности движений различных мышц при условии отсутствия мышечной слабости, одного из часто наблюдаемых расстройств моторики. — Спазм (судороги) — непроизвольное судорожное сокращение мышц, обычно сопровождаемое резкой и ноющей болью. — Спастическая кривошея. Цервикальная дистония — дистоническое заболевание, вид кривошеи, в которой неправильное положение головы вызвано патологическим напряжением шеи. — Дискинезия — при длительной терапии препаратами леводопы у подавляющего большинства пациентов с БП развиваются колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные, насильственные движения (дискинезии). На поздних стадиях БП побочные эффекты возникают из-за использования леводопы. В их числе непроизвольные мышечные сокращения (дискинезии), болезненные судороги в ногах и сокращённое время реакции на каждую дозу препарата. — Хореиформные неконтролируемые движения (гиперкинезы) — характеризуются непроизвольными быстрыми, размахистыми, неритмичными движениями, возникающими в различных частях тела, они преимущественно выражены в мышцах шеи, головы, лицевой мускулатуры и в верхних отделах плечевого пояса. — Хорея — неврологический синдром, характеризующийся беспорядочными отрывистыми, нерегулярными движениями, напоминающими танец. — Дистонические расстройства — врождённые или приобретённые нарушения, выражающиеся в непроизвольных, неконтролируемых мышечных сокращениях (тиках, судорогах, спазмах) тех или иных групп мышц человека

Препараты	Побочные эффекты
Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)	
Бромокriptин	Тошнота, рвота, головокружение, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда, инсульт, запор, сонливость, головная боль, психомоторное возбуждение, галлюцинации, психозы, дискинезия, снижение остроты зрения, сухость во рту (кариес, болезни пародонта, орокандидоз, дискомфорт, заложенность носа, аллергические реакции, заложенность носа, кожная сыпь, судороги в икроножных мышцах, синдром Рейно), при лечении высокими дозами (паркинсонизм) — спутанность сознания, выделение спинномозговой жидкости из носовых ходов, обморочные состояния, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение (чёрный кал, кровь в рвотных массах), ретроперитонеальный фиброз (боль в животе, снижение аппетита, боль в спине, тошнота, рвота, слабость, учащённое мочеиспускание)
Каберголин	— ЖКТ: тошнота, запор, сухость во рту, частные раздражения желудка, рвота, диспепсия. — Психические расстройства и центральная нервная система (ЦНС): нарушения сна (сонливость, бессонница), головокружение, депрессия, дискинезия, галлюцинации. — Сердечно-сосудистые расстройства, артериальная гипотензия, периферические отёки, неспецифические отёки, аритмии, учащённое сердцебиение, стенокардия, а также гематологические побочные эффекты, повышение уровня печёночных ферментов, сывороточного креатинина. Плевриты, экссудативные заболевания плевры, фиброз лёгких, перикардиты. — Пороки клапанов сердца: возникновение клапанной болезни сердца. Каберголин не одобрен для лечения БП в США. В двух исследованиях, опубликованных в медицинском журнале Новой Англии 4 января 2007 года, каберголин, наряду с перголидом, был причастен к возникновению клапанной болезни сердца. В результате этого FDA удалило перголид с рынка США 29 марта 2007 года
Прамипексол	— Головная боль. — Периферические отёки. — Гипералгезия (боли в теле). — Тошнота и рвота. — Седативный эффект и сонливость. — Снижение аппетита и последующая потеря массы тела. — Ортостатическая гипотензия, приводящая к головокружению и возможному обмороку (особенно при вставании). — Бессонница. — Галлюцинации (видение, слышание, обоняние, дегустация или ощущение того, чего нет), амнезия и спутанность сознания. — Подёргивания, скручивания или другие необычные движения тела. — Необычная усталость или слабость. — Импульсивно-компульсивное поведение (прамипексол и связанные с ним препараты, агонисты дофамина, такие как ропинирол, могут вызвать расстройства импульсивно-компульсивного спектра [10], такие как компульсивные азартные игры, пьянство, гиперсексуальность и переедание, даже у людей без какой-либо предшествующей истории такого поведения). — Усиление дозы, особенно при использовании для лечения синдрома беспокойных ног (СБН), длительное лечение прамипексолом приводит к усилению действия препарата, что является ятрогенным ухудшением без симптомов СБН после лечения дофаминергическими средствами [10] и может включать более раннее появление симптомов в течение дня или общее усиление симптомов
Апоморфин	Коллапс, зрительные галлюцинации, слюнотечение, слезотечение, слабость, головокружение, судороги, рвота, запоры, тошнота

Препараты	Побочные эффекты
Ингибиторы МАО-В	
Разагилин	— Тяжёлая гипертензия или гипотензия. — Вызывает сонливость, у некоторых людей ухудшает двигательный контроль. — Может вызвать галлюцинации и психотическое поведение. — Вызывает расстройство контроля импульсов. — Повышает риск развития меланомы. — При отмене вызывает высокую температуру или спутанность сознания [1]. — При самостоятельном приёме препарата включает гриппоподобные симптомы, боль в суставах, депрессию, расстройство желудка, головную боль, головокружение и бессонницу. — При приёме с L-допой побочные эффекты включают проблемы с движением, случайные травмы, внезапное падение артериального давления, боль в суставах и отёк, сухость во рту, сыпь, ненормальные сны и проблемы с пищеварением, включая рвоту и потерю аппетита, потерю веса, боли в животе, тошноту, запор. — При приёме с препаратами от БП, отличными от L-допы, побочные эффекты включают периферические отёки, падение, боль в суставах, кашель и бессонницу
Селегилин	Побочные эффекты таблетированной формы в сочетании с леводопой включают тошноту, галлюцинации, спутанность сознания, депрессию, потерю равновесия, бессонницу, усиление непроизвольных движений, возбуждение, замедление или нарушение сердечного ритма, бред, гипертонию, новую или усиленную стенокардию и обморок. Основные побочные эффекты пластыря от депрессии включают реакцию в месте применения, бессонницу, диарею и боль в горле, риск самоубийства [10] (антидепрессанты с 2007 года)
Амантадин	Побочные эффекты включают сонливость, особенно во время вождения, падение и головокружение. Пациентам, принимающим амантадин, следует избегать комбинации с другими препаратами, угнетающими ЦНС, такими как алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя может усилить воздействие на ЦНС, такое как головокружение, спутанность сознания и предобморочное состояние. Редкие тяжёлые побочные эффекты включают злокачественный нейролептический синдром, депрессию, судороги, психоз и суицидальные мысли. Это также было связано с расторможенными действиями (азартные игры, сексуальная активность, траты денег, другие пристрастия) и снижением контроля над компульсиями
М- и Н-холинолитики	Сухость во рту, задержка мочи, ухудшение зрения, запор, сонливость, спутанность сознания, бред, нарушение памяти, снижение потоотделения и др.

Таким образом, произведённый обзор противопаркинсонических медикаментозных средств показал, что побочные эффекты этих средств негативно влияют на ЦНС. Они являются нейротоксичным агентом, который образует кислородные радикалы в головном мозге, увеличивая его окислительный стресс, оказывая неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы, изменяя её нормальную активность, вызывая необратимое повреждение нервной ткани.

В лечении леводопой при БП имеет место воздействие неконтролируемых лекарственных доз (от 100 мг до 2000 мг), которые могут вызвать извращённый фармакотерапевтический эффект, приближая лечение больного к летальному исходу.

Нейротоксичность / Neurotoxicity

Нейротоксичность препаратов — это форма токсичности, при которой химический агент оказывает неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы [11] — возникает, когда воздействие вещества — в частности, нейротоксина или нейротоксиканта — изменяет нормальную активность нервной системы, таким образом, что вызывает необратимое повреждение нервной ткани [11]. Это может в конечном итоге нарушить или даже убить нейроны, которые представляют собой клетки, передающие и обрабатывающие сигналы в мозге и других частях нервной системы. Нейротоксичность может быть результатом некоторых медикаментозных

методов лечения. Симптомы могут появляться сразу после воздействия или быть отсроченными. Они могут включать слабость или онемение конечностей, потерю памяти, зрения, интеллекта, неконтролируемое обсессивное и компульсивное поведение, бред, головную боль, когнитивные и поведенческие проблемы и сексуальную дисфункцию.

Нейротоксичным агентом при БП являются кислородные агенты, которые образуют кислородные радикалы в головном мозге, что достигается путём синтазы оксида азота [NOS]. Эта реакция возникает как ответ на увеличение концентрации Ca^{2+} внутри клетки мозга. Это взаимодействие между Ca^{2+} и NOS приводит к образованию кофактора тетрагидриоптерина (BH_4), который затем перемещается из плазматической мембраны в цитоплазму. На заключительном этапе NOS дефосфолируется с образованием оксида азота (NO), который накапливается в мозге, увеличивая его окислительный стресс. Существует несколько активных форм кислорода (АФК), включая супероксид, перекись водорода и гидроксил, все из которых приводят к нейротоксичности. Естественно, организм использует защитный механизм для уменьшения фатального воздействия активных форм, путём использования определённых ферментов для расщепления АФК на маленькие безвредные молекулы простого кислорода и воды. Однако этот распад АФК не является полностью эффективным. Некоторые реактивные остатки остаются в мозге для накопления нейротоксичности и гибели клеток. Мозг более уязвим к окислительному стрессу, чем другие органы, из-за его низкой окислительной способности. Поскольку нейроны характеризуются как постмитотические клетки, что означает, что они живут с накопленными повреждениями на протяжении многих лет, накопление АФК старит нейроны, что приводит к ускорению нейродегенеративных процессов и в конечном счёте к прогрессированию болезни Паркинсона. Дофаминергическая нейротоксичность — эндогенно вырабатываемый аутоксичный метаболит дофамина, 3,4-дигидроксифенилацетальдегид (ДОПАЛ), является мощным индуктором запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) в дофаминергических нейронах [11]. ДОПАЛ может играть важную роль в патологии БП [12, 13].

Лекарственно-индуцированная нейротоксичность вырабатывается некоторыми лекарственными средствами, наиболее известные из которых — пестицид и метаболит MPP+ (1-метил-4-фенилпирдин), могут вызывать болезнь Паркинсона, разрушая дофаминергические нейроны в чёрной субстанции

[14]. MPP+ взаимодействует с цепью переноса электронов в митохондриях с образованием активных форм кислорода, которые вызывают общее окислительное повреждение и в конечном счёте гибель клеток [15, 16]. MPP+ вырабатывается моноаминоксидазой В в виде метаболита МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина), и его токсичность особенно значима для дофаминергических нейронов из-за транспортёра в тех клетках, которые доставляют его в цитоплазму [15]. Нейротоксичность MPP+ была впервые исследована после того, как МРТР был получен в качестве загрязняющего вещества в петидине, синтезирован аспирантом-химиком, который ввёл заражённый препарат и в течение нескольких недель развил явную болезнь Паркинсона. В настоящее время соединение используется для индуцирования заболевания у подопытных животных [14, 17].

Прогноз зависит от продолжительности и степени воздействия и тяжести неврологического повреждения. При БП воздействие нейротоксинов или нейротоксикантов усугубляет патологический процесс, приводя к тяжёлым неврологическим синдромам.

При анализе причин смерти у больных болезнью Паркинсона, основными факторами, которые влияют на смертность при БП, являются тяжесть заболевания, наличие деменции, пневмонии, уросепсиса и других инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, электролитных расстройств и связанных с ними осложнений, эндокринных заболеваний и нарушения обмена веществ в виде декомпенсации сахарного диабета и своевременно не выявленных гипогликемических состояний, онкологических заболеваний, церебральных инсультов, инфарктов миокарда, кровоизлияний в мозг. Анализ причин смерти может способствовать улучшению оказания медицинской помощи, включая паллиативную и современную систему диспансерного наблюдения, следует указать, что в большинстве случаев причиной смерти у больных БП являются также осложнения основного заболевания с развитием обездвиженности или сопутствующие заболевания.

Большую негативную роль играют противопаркинсонические препараты, которые имеют побочные эффекты в виде нейротоксина, который изменяет нормальную активность нервной системы таким образом, что вызывает необратимое повреждение нервной системы, разрушает и даже убивает нейроны и как результат приводит к нейродегенеративной патологии, которая является важным звеном летального исхода больных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сирица Николай Яковлевич

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава
России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Siritsa Nikolay Ya.

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow,
Russian Federation

Список литературы / References

1. https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C_%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0.
2. Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov. Disord.* 1997 Nov;12(6):1068–72. doi: 10.1002/mds.870120638
3. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov. Disord.* 2008 Apr 30;23(6):777–83. doi: 10.1002/mds.21855
4. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010 May;37(3):313–9. doi: 10.1017/s0317167100010209
5. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008;23 Suppl 3:S497–508. doi: 10.1002/mds.22028
6. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.* 2010 Aug;120(2):131–43. doi: 10.1007/s00401-010-0711-0
7. Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2010;95:501–46. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02133-7
8. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids.* 2002;23(1-3):65–70. doi: 10.1007/s00726-001-0111-9
9. Coffey RJ. Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review. *Artif. Organs.* 2009 Mar;33(3):208–20. doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x
10. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%BD>.
11. <https://en.wikipedia.org/wiki/Neurotoxicity>.
12. Goldstein DS, Sullivan P, Holmes C, Miller GW, Alter S, Strong R, Mash DC, Kopin IJ, Sharabi Y. Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2013 Sep;126(5):591–603. doi: 10.1111/jnc.12345
13. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol. Neurodegener.* 2019 Aug 20;14(1):35. doi: 10.1186/s13024-019-0332-6
14. Stewart A. Factor, William J. Weiner. Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management. Demos Medical Publishing, 2007.
15. The Case of the Frozen Addicts: Case studies / James William Langston, Jon Palfreman. Pantheon Books, 1995. 309 p.
16. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protoc.* 2007;2(1):141–51. doi: 10.1038/nprot.2006.342
17. Stanley Fahn. The Case of the Frozen Addicts: How the solution of an extraordinary medical mystery spawned a revolution in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:2002–3. doi: 10.1056/NEJM199612263352618/



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.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.clininvest.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



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

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



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

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



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

Сайт журнала: www.myrwd.ru

