

ISSN 2588-0519  
eISSN 2618-8473

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№3 2023



**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.	Незнанов 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-okl.ru

Дизайн и вёрстка: **Design2pro.ru**

**Смирнова Людмила Борисовна**  
Корректор

**NEICON (лаборатория Elrub)**

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS  
Подписано в печать: 30.09.2023  
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com  
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,  
ул. Профсоюзная, д. 5б, 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

### ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономическая оценка вакцинации детей от менингококковой инфекции  
в городе Москва

*Светличная С. В., Мазанкова Л. Н., Попович Л. Д., Елагина Л. А.* ..... 4

### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Доказательная медицина: новое в поиске доказательств

*Вербицкая Е. В., Белоусов Д. Ю., Колбин А. С.* ..... 15

### ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Анализ результатов лечения больных множественной миеломой  
в условиях реальной клинической практики на примере одного  
гематологического центра

*Лучинин А. С., Минаева Н. В.* ..... 29

Клинические и иммунологические характеристики хронической  
обструктивной болезни лёгких с частыми обострениями в сочетании  
с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

*Котляров С. Н., Сучков И. А., Урясьев О. М.* ..... 38

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакотерапия глаукомы с точки зрения доказательной медицины

*Федоров В. Н., Вдовиченко В. П., Корсаков М. К., Страхов В. В.,*

*Попова А. А., Хохлов А. Л., Сулейманов С. Ш.* ..... 44

Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью  
критериев EURO FORTA и STOPP/ START

*Орлова Е. А.* ..... 55

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Прогнозирование общей выживаемости больных хроническим  
лимфолейкозом в динамике заболевания

*Марковцева М. В., Згуральская Е. Н.* ..... 66



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

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

**Scientific editor:**  
Belousov D. Yu.

#### Editorial Board

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznanov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
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: 30.09.2023  
Printed by the printing office LLC Buki Vedi  
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11  
Circulation 3700 copies. Free price.

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

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

ISSN 2588-0519

**The journal is included in the list of Higher Attestation  
Commission (HAC) of 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-  
PharmacoGenomics.ru

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

HealthEconomics.ru  
Izdat-OKI.ru

**Web-portals**  
Center for Pharmacoeconomics Research  
Publisher OKI

## CONTENTS

### FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK ..... 3

### HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

An economic evaluation of vaccination in children against meningococcal infection in Moscow  
Svetlichnaya SV, Mazankova LN, Popovich LD, Elagina LA ..... 4

### EVIDENCE-BASED MEDICINE

Evidence-based medicine: new in the search for evidence  
Verbitskaya EV, Belousov DYU, Kolbin AS ..... 15

### REAL-WORLD STUDIES

Real-world assessment of treatment multiple myeloma patients on the example of one hematology center  
Luchinin AS, Minaeva NV ..... 29

Clinical and immunological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations associated with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries  
Kotlyarov SN, Suchkov IA, Uryasyev OM ..... 38

### CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacotherapy of glaucoma in terms of evidence-based medicine  
Fedorov VN, Vdovichenko VP, Korsakov MK, Strakhov VV, Popova AA, Khokhlov AI, Suleymanov SS ..... 44

Optimization of pharmacotherapy of COPD patients using EURO FORTA and STOPP/START criteria  
Orlova EA ..... 55

### EPIDEMIOLOGY

Predicting the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease  
Markovtseva MV, Zgurskaya EN ..... 66



### *Дорогие друзья!*

Одна из основных проблем современного здравоохранения — это условный разрыв между результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые отражают действенность медицинской технологии или лекарственного препарата, и результатами, регистрируемыми в условиях реальной клинической практики, то есть эффективностью и безопасностью. Арчи Кокрейн, основатель доказательной медицины в своей книге «Действенность и Эффективность: Случайные Размышления о Медицинской Службе», опубликованной в 1972 году, написал: «Между измерениями, полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях, и действительно приносимой пользой... имеется пропасть, которая очень часто недооценивается». РКИ считаются «золотым» стандартом получения доказательной базы в области генерации

данных и доказательств, однако в последнее время всё больше внимания со стороны медицинского и научного сообществ уделяется данным, получаемым в условиях реальной клинической практики, а также доказательствам, полученных на их основе. Связано это с тем, что несмотря на все преимущества РКИ, включая высокий уровень внутренней валидности, существующие их ограничения с одной стороны и быстрое развитие технологий, а также ускорение основных процессов с другой, не позволяют доказательствам, собранным традиционным путём, ответить всем потребностям быстро развивающейся системы здравоохранения.

Клинико-фармакологическое сообщество России в последние годы уделяет большое внимание использованию данных, полученных в реальной клинической практике и доказательств на их основе. Профессор Колбин А. С. организует уже IV ежегодную научно-практическую конференцию с международным участием «Реальная клиническая практика. Современность и будущее», которая состоялась в Москве 28.09.2023 г. Под руководством Колбина А. С. разработан проект «Руководства по общим подходам к получению, анализу и использованию данных реальной клинической практики в жизненном цикле лекарственного препарата», который в настоящее время находится на рассмотрении рабочей группы по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Весь материал номера, который вы держите в руках — это тоже разноплановый анализ результатов реальной клинической практики: оценка эффективности используемых технологий, профиля безопасности лекарственных препаратов, экономические последствия внедрения лекарственной технологии в практическое здравоохранение, разработка прогноза на основании учёта произошедших событий.

Уверен, что использование результатов, полученных в реальной клинической практике, и доказательств на их основе в принятии регуляторных решений в нашей стране — дело ближайшего будущего.

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

# Экономическая оценка вакцинации детей от менингококковой инфекции в городе Москва

© Светличная С. В.<sup>1</sup>, Мазанкова Л. Н.<sup>2</sup>, Попович Л. Д.<sup>3</sup>, Елагина Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Независимый Институт социальных инноваций» (НИСИ), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> — ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Менингококковая инфекция (МИ) остаётся одной из самых опасных для жизни со средним уровнем летальности до 15%. На МИ приходится самое большое число смертей из всех инфекционных заболеваний среди детей моложе 17 лет. При этом эффективным методом профилактики заболевания является вакцинация. **Цель исследования.** С помощью имитационного моделирования оценить потенциальные эпидемиологические и экономические выгоды при вакцинировании детей от МИ в возрасте до 1 года в Москве четырёхвалентной вакциной против менингококка серогрупп А, С, W, Y. **Методы.** Проведена оценка потенциальных показателей заболеваемости и смертности детей в возрасте до 1 года после вакцинации условной когорты с учётом периода сохранения устойчивого поствакцинального иммунитета. Полученные данные сопоставлены с показателями заболеваемости МИ в Москве. Произведён расчёт монетарных эквивалентов экономических выгод с учётом стоимости вакцинирования, прямых и косвенных расходов. **Результаты.** После вакцинации в горизонте 5 лет сохранения напряжённости иммунитета возможно снижение числа случаев заболевания на 73,0%, смертности — в среднем на 85%. Вакцинирование детей до года может снизить число случаев инвалидности, возникающих после тяжелых форм инфекции. В итоге экономический ущерб от МИ может быть снижен на 75%. **Заключение.** Учитывая, что в Москве наблюдается один из самых высоких уровней заболеваемости МИ, эпидемиологические выгоды от вакцинации детей до 1 года могут быть значительными. При этом экономические выгоды в перспективе могут значительно превысить затраты на вакцинацию. Представляется целесообразным ускорить внедрение вакцинации детских контингентов против МИ.

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция; вакцинация; оценка технологии здравоохранения

**Для цитирования:** Светличная С. В., Мазанкова Л. Н., Попович Л. Д., Елагина Л. А. Экономическая оценка вакцинации детей от менингококковой инфекции в городе Москва. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-4-14>

**Поступила:** 27 июля 2023 г. **Принята:** 29 июля 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## An economic evaluation of vaccination in children against meningococcal infection in Moscow

© Svetlana V. Svetlichnaya<sup>1</sup>, Lyudmila N. Mazankova<sup>2</sup>, Larissa D. Popovich<sup>3</sup>, Lybov A. Elagina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Independent Institute for Social Innovations LLC (IISI), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> — National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Meningococcal infection (MI) is one of the most serious and life-threatening with an average mortality rate of 15%. Infection accounts for the largest number of deaths of all infectious diseases among children under 17 years of age. **Aim.** Using simulation mathematical modeling to evaluate the potential epidemiological and economic benefits of vaccination against MI for children under the age of 1 year in Moscow with a Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine. **Methods.** The assessment of potential indicators of morbidity and mortality of children under the age of 1 year after vaccination in a hypothetical cohort was carried out, considering a period of the stable post-vaccination immunity. Data were compared with the indicators of the MI incidence in Moscow. Monetary equivalents of economic benefits are calculated, considering the cost of vaccination, direct and indirect costs. **Results.** It is possible to reduce the number of MI cases by 73 %, mortality by an average on 85 % after vaccination, in the horizon of 5 years of maintaining immunity tension, Vaccination of children under one year old can reduce the number of disability cases that occur after severe forms of infection. As a result, the economic impact from the mentioned disease can be reduced by 75 %. **Conclusion.** The resulting economic benefits in the future may significantly exceed the cost of vaccination. It seems expedient to accelerate the introduction of vaccination of children's contingents against MI.

**Keywords:** meningococcal infection; vaccination; health technology assessment

**For citation:** Svetlichnaya SV, Mazankova LN, Popovich LD, Elagina LA. An economic evaluation of vaccination in children against meningococcal infection in Moscow. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-4-14>

**Received:** July 27, 2023. **Accepted:** July 29, 2023. **Published:** September 30, 2023

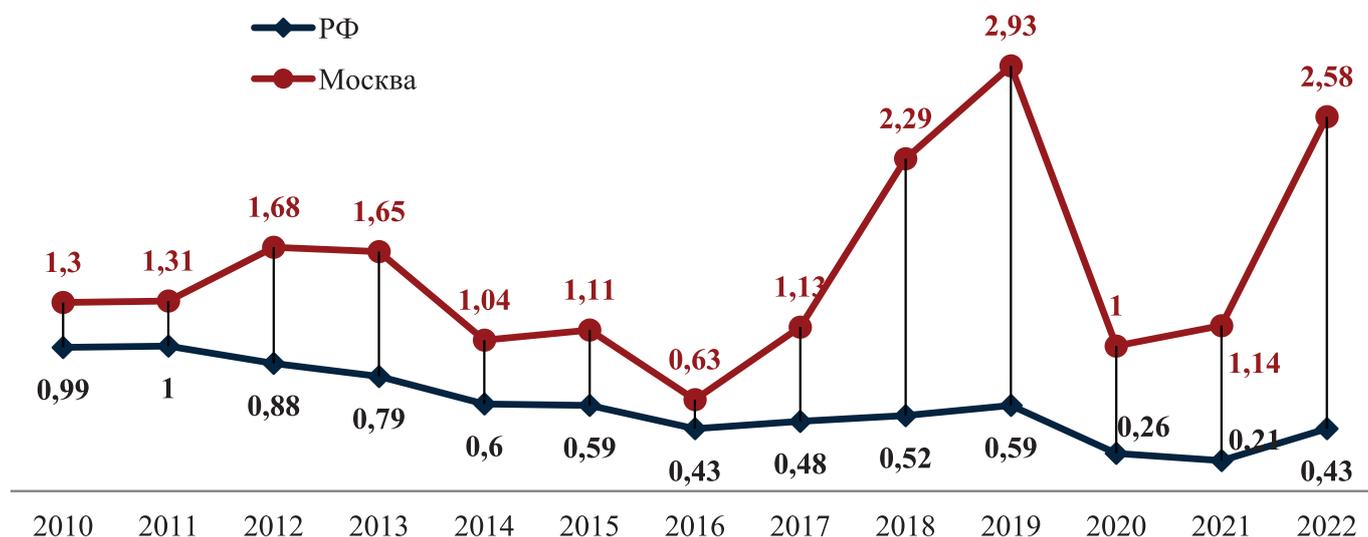
## Введение / Introduction

Государственная политика по иммунопрофилактике в Российской Федерации (РФ) реализуется через Стратегию и Национальный Календарь Профилактических Прививок (НКПП) [1–2]. По состоянию на 2022 год в НКПП включена вакцинация от 12 инфекций. Стратегия же предполагает расширение перечня, в частности, запланировано включение в НКПП вакцины против менингококковой инфекции (МИ) (четырёхвалентной вакцины против серогрупп А, С, W, Y). Есть возможность разработки и реализации региональных программ иммунизации [3], что и осуществляется в Москве. С 2020 года в городе проводится вакцинация против МИ перед поступлением в детские учреждения (в 3–6-летнем возрасте ребенка) [4]. Этот опыт важен и для других субъектов, но даже в Москве, как представляется, потенциальные эффекты расширения НКПП использованы не в полной мере, что во многом относится к экономическим результатам.

Заболеваемость и смертность по причине МИ в мире приводит к потерям более 16 млн лет здоровой жизни (англ. Disability Adjusted Life Years; DALY) [5]. В РФ эти потери составили 54,3 тыс. лет или 37,0 лет на 100 тысяч населения. В Западной Европе, где вакцинация проводится более широко,

потери составляют 13,5 лет на 100 тыс. населения. При этом DALY в России связи с заболеваемостью МИ у детей до 5 лет в метрике всех потерь здоровья в этой категории населения составили чуть более 1%, этот показатель в Западной Европе оценивается в 0,65% [5].

Барьером для вакцинирования является недооценка бремени МИ, что диктует необходимость улучшения системы мониторинга на основе больших данных (англ. Big Data) и оценки экономической эффективности вакцинации [6]. Для РФ вопрос профилактики МИ имеет особое значение, т. к. инфекция высоколетальна. В 2019 году летальность в РФ составила 14,2%. Среди всех смертей от генерализированных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) более половины (58%) пришлось на детей в возрасте от 0 до 17 лет, причём более трети всех смертей (34,4%) у детей в возрасте до 4 лет [7]. В Москве в этот период летальность от МИ была ниже, чем в среднем по стране, и составила по всей когорте населения 8,3%, что сравнимо с США — 7,9%, и Китаем — 13,5% [5]. Однако при этом в городе сохраняется высокий уровень заболеваемости, превышающий средние показатели по стране. Заболеваемость растёт с 2016 г., увеличивая разрыв с показателями в регионах (наибольший — в 6 раз — в 2022 году) (рис. 1).



**Рис. 1.** Заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции в РФ и г. Москве на 100 тыс. населения [8–11]

**Fig. 1.** The incidence of generalized meningococcal infections in the Russian Federation and Moscow per 100 thousand population [8–11]

Примечания: По оси абсцисс — годы, по оси ординат — показатель заболеваемости.

Notes: On the abscissa axis — years, on the ordinate axis — the incidence rate.

Заболеваемость ГФМИ детей в Москве также превышает средние показатели по стране. Так, если в РФ в 2019 году заболеваемость детей до года составляла 7,01, от 1 до 2-х лет — 3,93, от 3 до 6 лет — 1,59, то в Москве эти показатели были: 13,73; 7,54; 3,12 на 100 тысяч детей соответственно [7]. Таким образом, группами максимального риска ГФМИ являются дети в возрасте до 6 лет, в особенности, находящиеся в организованных коллективах [12].

### Материалы и методы / Materials and methods

Была разработана имитационная модель (далее Модель) для сравнения показателей заболеваемости и смертности детей в возрасте до 1 года после условной вакцинации 95% выбранной когорты (Сценарий 1) с текущими значениями в отсутствие вакцинации (Сценарий 0). Предполагалось двукратное вакцинирование выбранной категории.

Базовые условия для Модели:

1. Эпидемиологические и демографические показатели приняты на основе статистических данных по городу Москве за 2019 год.
2. Численность когорты детей в возрасте до 1 года, проживающих в Москве, принята на уровне 130 681 человек.
3. Количество случаев заболеваний ГФМИ в Москве:
  - лиц в возрасте до года — 18 случаев,
  - в возрасте от 1 до 2-х лет — 21 случай,
  - в возрасте 3–6 лет — 17 случаев.

4. Эффективность четырёхвалентной вакцины против менингококка серогрупп А, С, W, Y в зависимости от времени после вакцинации принята на следующих уровнях: в первый год — 82%, второй год — 80%, третий и четвёртый — 71%, пятый — 59% [13].

В Модели производился расчёт количества потенциальных случаев заболеваний для каждого из Сценариев для условной когорты в 100 тысяч детей при горизонте 5 лет. Для оценки потенциальных экономических выгод проводилось сравнение суммарных потерь, состоявших из прямых и непрямых медицинских и косвенных затрат при МИ [14]. Сравнивались ситуации в Сценарии 1 и Сценарии 0 (без вакцинации). На основании данных системы ОМС Москвы рассчитывались прямые медицинские затраты на лечение МИ и /или менингита. Стоимость одной дозы вакцины принята за 3,1 тыс. руб. без НДС.

Косвенные затраты учитывали расходы общества на детей-инвалидов, а также производственные потери из-за выключения из экономической деятельности как самих детей-инвалидов в будущем, так и одного из их родителей в связи с постоянным уходом за таким ребёнком. При расчёте косвенных затрат учитывались также потери вследствие смерти от МИ в детском возрасте.

### Результаты / Results

Пересчёт показателей заболеваемости (на 100 тыс. человек) при условии равной вероятности заболеваний в каждой группе отражён в таблице 1.

Таблица 1

Расчёт показателя заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции на 100 тыс. населения г. Москвы по одногодичным группам от 0 до 6 лет

Table 1

Calculation of the incidence rate of generalized meningococcal infections per 100 thousand of the Moscow population for one-year groups from 0 to 6 years old

Показатели Indicators	До года Under one year	1 год 1 year	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years	6 лет 6 years
Всего случаев заболеваний	18,0	10,1	10,9	4,4	4,3	4,2	4,2
Население, тысяч человек	130,7	131,5	142,9	141,7	138,0	136,7	135,4
Заболеваемость на 100 тыс. населения	13,77	7,65	7,65	3,08	3,08	3,08	3,08

Расчёт количества потенциальных случаев заболеваний для каждого из вариантов в течение 5 лет действия поствакцинального иммунитета приведён в таблице 2.

Таблица 2

Моделирование эффекта вакцинации когорты в 100 000 детей в возрасте до года в течение 5 лет в г. Москва

Table 2

Simulation of the vaccination effect in the cohort of 100,000 children under one year old for 5 years in Moscow

	0 год 0 year	1-й год 1-st year	2-й год 2-d year	3-й год 3-d year	4-й год 4-th year	5-й год 5-th year	Итого In total
Эффективность вакцины Efficacy of vaccine	82%	82%	80%	71%	71%	59%	
<b>Сценарий 1 — вакцинирование 95% детей до года</b> <b>Scenario 1 — vaccination of 95% of children under one year old</b>							
Случаев среди невакцинированных (5 000 детей) Cases among non vaccinated (5,000 children)	0,69	0,38	0,38	0,15	0,15	0,15	1,9
Случаев среди вакцинированных (95 000 детей) Cases among vaccinated (95,000 children)	2,36	1,31	1,45	0,85	0,85	1,20	8,0
Всего случаев Cases in total	3,04	1,69	1,84	1,00	1,00	1,35	10
<b>Сценарий 0 — без вакцинирования</b> <b>Scenario 0 — without vaccination</b>							
Случаев (100 000 детей) Cases (100,000 children)	13,77	7,65	7,65	3,08	3,08	3,08	38
<b>Сравнение сценарных результатов: уменьшение случаев заболеваний</b> <b>Comparison of scenario results: reduction of cases of diseases</b>							
Разница количества случаев Cases difference	11	6	6	2	2	2	28

Число случаев заболеваний после вакцинации за 5 лет снизится на 73,0%. В возрасте 1 и 2 года будет наибольшее снижение случаев заболеваний — на 78,4%, к 5 годам их число будет на 65% меньше по

сравнению со сценарием отсутствия вакцинации. В целом вакцинация приведёт к снижению уровня заболеваемости детей в возрасте от 0 года до 5 лет (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение показателя заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции на 100 тыс. населения без и после вакцинирования 95% детей в возрасте до года

Table 3

Comparison of the incidence of generalized meningococcal infections per 100,000 population without vaccination and after it in 95% of children under the age of one year

Возраст Age	До года Under one year	1 год 1 year	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years
Заболеваемость без вакцинирования Incidence without vaccination	13,77	7,65	7,65	3,08	3,08	3,08
Заболеваемость после вакцинирования Incidence after vaccination	2,3	1,3	1,3	0,7	0,7	1,0

Расчёты показывают кратное снижение заболеваемости детей после вакцинации в сравнении с её отсутствием. Вакцинирование против МИ уменьшает число случаев смерти. Если показатели летальности принять на уровне 2019 г. в Москве, а именно: у детей до 1 года — 16,7% и у детей от 1 года до 5-х лет — 6,7%, то моделирование показывает 85% потенциального снижения смертности для этих возрастов.

При тяжёлых ГФМИ часто наблюдаются осложнения, из которых наиболее серьёзными являются неврологические проблемы [15]. В 90% случаев может наступать инвалидность. С учётом вероятности возникновения неврологических осложнений (которые могут произойти в диапазоне от 5 до 25% случаев болезни<sup>1</sup>) можно ожидать снижение тяжёлой инвалидизации до 74% при вакцинировании детей до года.

Расчёт стоимости лечения 1 случая ГФМИ произведён на основании тарифов ОМС в Москве в 2023 году в условиях стационара (приложение № 8.1 к Тарифному соглашению [16]) и представлен в табл. 4.

Были учтены как минимальная, так и максимальная стоимости лечения и реабилитации, на основе которых было рассчитано средневзвешенное их значение, что составило 305 376,10 рублей на 1 случай ГФМИ (без учёта диспансерного наблюдения). Как известно, МИ вызывает серьёзные осложнения у 50–60% больных в течение 15 лет после ГФМИ [17–19]. Расчёты стоимости лечения осложнений выполнены на основе тарифов по стационарному лечению в Москве в 2023 г. [16] и вероятностей возникновения тех или иных осложнений, перечень которых приведён в табл. 5.

Таблица 4

Расчёт стоимости лечения 1 случая генерализованной менингококковой инфекции в г. Москва

Table 4

Calculation of the treatment cost of 1 case of generalized meningococcal infections in Moscow

№	Наименование медицинской услуги / Частота предоставления Medical service	Код услуги Service code	Тариф, руб. Rate, RUR	Стоимость лечения, руб. Cost of treatment, RUR.	
				Минимальная Minimal	Максимальная Maximal
1	Вызов, выполненный специализированной выездной бригадой СМП анестезиологии и реанимации / 100%	96007	8 264,64	8264,64	8264,64
2	Бактериальный менингит + Менингиты (лечение в инфекционном стационаре) / 100%	61009	82 350,50	82 350,50	
3	Лечение менингококковой инфекции / 100%	61160	144 259,0		144259,5
4	Медицинская реабилитация при заболеваниях нервной системы (при совместном нахождении с ребёнком одного из родителей, иного члена семьи и ли законного представителя) / 50%	191031	274 914,11		137 457,06
5	Медицинская реабилитация при заболеваниях нервной системы / 50%	191030	267 124,11	133 562,06	
6	Медицинская реабилитация пациента с заболеваниями органа слуха / 50%	191036	94 134,31	47 067,16	
7	Медицинская реабилитация пациента с заболеваниями органа слуха (при совместном нахождении с ребёнком одного из родителей, иного члена семьи или законного представителя) / 50%	191037	99 054,31		49 527,16
<b>Всего на лечение 1 случая, руб.</b>				271 244,35	339 507,85

<sup>1</sup> Расчёты выполнены при среднем значении 15 %.  
The calculations were performed at an average value of 15 %.

Таблица 5

**Перечень осложнений после генерализованной формы менингококковой инфекции  
и вероятность их возникновения**

Table 5

**Complications after generalized meningococcal infection and the probability of their occurrence**

№	Осложнение после генерализованной менингококковой инфекции Complications	Вероятность развития Probability	Источник информации Source
1	Ампутация	8%	[15]
2	Рубцы на коже	55%	[15]
3	Почечная недостаточность	2,05%	[20]
4	Слепота, тяжёлые нарушения зрения	4,80%	[15]
5	Потеря слуха — тяжёлая/глубокая двусторонняя/ (кохлеарный имплант)	19%	[15]
6	Потеря слуха — умеренная двухсторонняя	3,80%	[20]
7	Потеря слуха — односторонняя	5,21%	[20]
8	Эпилепсия	10,80%	[15]
9	Тромбозы, васкулиты и инфаркты головного мозга	15,0%	[15]
10	Проблемы с речью или общением	32%	[15]
11	Умственная отсталость	-	
12	Двигательный дефицит	14,30%	[15]
13	Депрессия	-	
14	СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности (длительность 8,5 лет)	9,66%	[20]
15	Психологические проблемы	-	

Расчёты на лечение осложнений выполнены в отношении 100 условных пациентов-детей на основе тарифов ОМС (по максимальному и минимальному) в 2023 г. с учётом вероятности возникновения каждого осложнения (табл. 6).

При оценке стоимости терапии осложнений исходили из гипотезы, что лечение заканчивается за один случай госпитализации. Хотя очевидно, что многие последствия болезни либо имеют длительные сроки лечения (СДВГ у детей до 8,5 лет), либо требуют пожизненного медицинского сопровождения. Поэтому приведённые оценки затрат на лечение осложнений, находящиеся в интервале от 244,8 тыс. рублей до 290,5 тыс. рублей, могут рассматриваться как весьма консервативные. Суммарные затраты на лечение 1 случая ГФМИ с учётом осложнений приведены в табл. 7.

Затраты на лечение всех больных с ГФМИ, которые заболели бы в условиях Сценария 0 (без вак-

цинации) в горизонте 5 лет могут быть оценены в диапазоне от 20,5 млн руб. до 25,1 млн руб. При Сценарии 1 (при вакцинации) прямые затраты могут уменьшиться от 5,4 млн руб. до 6,6 млн рублей. В итоге вакцинирование потенциально может позволить сократить затраты системы здравоохранения Москвы на лечение больных с ГФМИ на 15,1–18,5 млн руб.

В объёме косвенных затрат значительную долю составляют социальные пожизненные (с периодом дожития 67 лет) выплаты инвалидам, а также социальные выплаты по уходу, которые в Москве регламентировано выплачиваются до 23-х летнего возраста инвалида. Прогнозная суммарная величина возможного выигрыша от снижения этих выплат при уменьшении числа детей-инвалидов, рассчитанная с учётом коэффициента инфляции в 4%, приведена в табл. 8.

Таблица 6

Оценка стоимости лечения осложнений после генерализованной менингококковой инфекции в г. Москва

Table 6

## Cost of complications treatment after generalized meningococcal infection in Moscow

№	Осложнение Complication	Тариф в стационаре, руб. Rate in hospital, RUR		Затраты на когорту из 100 детей с учётом вероятности осложнений, руб. Cost in cohort of 100 children based on complications' probability, RUR	
		Минимум Minimum	Максимум Maximum	Минимум Minimum	Максимум Maximum
1	Ампутация	65 737,00	75 405,00	525 896	603 240
2	Рубцы на коже	51 130,04	51 130,04	2 812 152	2 812 152
3	Почечная недостаточность	73 305,00	98 449,00	150 275	201 820
4	Слепота, тяжёлые нарушения зрения	28 751,78	28 751,78	138 008	138 008
5	Потеря слуха — тяжёлая/глубокая двухсторонняя/(кохлеарный имплант)	766 059,00	917 178,00	14555121	17426382
6	Потеря слуха — умеренная двухсторонняя	18 460,50	18 460,50	70 149	70 149
7	Потеря слуха — односторонняя	18 460,00	21 183,00	96 176	110 363
8	Эпилепсия	46 354,00	52 854,00	500 623	570 823
9	Тромбозы, васкулиты и инфаркты головного мозга	96 867,60	105 345,42	1 453 014	1 580 181
10	Проблемы с речью или общением	66 879,41	66 879,41	2 140 141	2 140 141
11	Двигательный дефицит	73 319,46	73 319,46	1 048 468	1 048 468
12	СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности (длительность 8,5 лет)	102 700,00	243 200,00	992 082	2 349 312
<b>Итого для 100 условных пациентов, руб.</b>				24 482 105	29 051 039
<b>Итого для одного случая, руб.</b>				244 821	290 510

Таблица 7

Стоимость лечения генерализованной менингококковой инфекции с учётом возможных осложнений по тарифам стационарной помощи в г. Москва на 2023 г.

Table 7

## The cost of treatment of generalized meningococcal infection, taking into account possible complications at the rates of inpatient care in Moscow in 2023

Затраты Costs	Минимальные Minimum	Максимальные Maximum
Прямые медицинские расходы на лечение 1 случая ГФМИ, руб.	271 244,35	339 507,85
Прямые медицинские расходы на лечение осложнений на 1 случай ГФМИ, руб.	244 821,08	290 510,42
<b>Итого прямые медицинские расходы на 1 случай ГФМИ, руб.</b>	<b>516 065,43</b>	<b>630 018,27</b>

Таблица 8

Расчёт величины уменьшения социальных выплат в Москве по итогам вакцинации детей до 1 года за счёт снижения количества инвалидов

Table 8

Calculation of the amount of reduction of social benefits in Moscow based on the results of vaccination of children under 1 year due to a decrease in the number of disabled people

Статья затрат Chapter of cost	Сумма на 1 человека в год, руб. Annual sum per one person, RUR	Период выплат, лет Horizon, years	Количество детей-инвалидов Number of disabled children	Сумма выплат за весь период, руб. Total sum, RUR
Социальные выплаты инвалидам,	241 921,80	67	4	309 568 171
Социальные выплаты по уходу	181 800,00	23	4	26 531 279
Итого социальные выплаты	423 721,80			336 099 450

Расчёт экономического выигрыша при снижении потенциальных потерь от выбытия из экономического процесса одного из родителей и самого ребенка-инвалида (при достижении трудоспособного возраста) производился на основе величины сред-

ней заработной платы в городе Москве в горизонте 40 лет, с учётом коэффициента инфляции в 4%, а также с учётом коэффициента трудового участия (67,9% — для трудоспособного населения в Москве и 10,5% для инвалидов в РФ [21–22]).

Таблица 9

Расчёт величины снижения ущерба (общественных выгод) в связи с уменьшением числа случаев преждевременной смерти по итогам вакцинации

Table 9

Calculation of the amount of damage reduction (social benefits) due to a decrease in the number of premature deaths following vaccination

Показатели Indicators	Всего Total	Периоды действия вакцины Time of vaccine efficacy				
		Первый год 1-st year	Второй год 2-d year	Третий год 3-d year	Четвёртый год 4-th year	Пятый год 5-th year
Сохранено жизней	4	2,8	0,4	0,1	0,1	0,1
Ожидаемая продолжительность жизни для группы, лет	75	74	73	72	71	70
Коэффициент дожития	0,536	0,536	0,536	0,536	0,536	0,536
Снижение ущерба, млн руб.	1 301,3	1 015, 6	142,3	50,7	50, 6	41,9

Средняя заработная плата в 2020 году в Москве составила 112 768,3 рубля [21]. Расчёты показывают, что потенциально утраченная общая заработная плата у родителя ребенка-инвалида за 40 лет, начиная с 2021 года, может составить 347,9 млн рублей. Заработная плата у ребенка-инвалида с учётом уровня трудового участия инвалидов в России за 40 лет, начиная с 2040 года, могла бы составить 248,5 млн

рублей, а суммарно с родителем или опекуном, осуществляющим уход — 596,4 млн рублей.

Оценка экономических выгод, связанных с предотвращением преждевременной смерти детей из-за МИ, проводилась в метриках душевого ВРП города Москвы и с учётом коэффициента дожития до 75 лет. В расчёте предполагалось сохранение в возрасте детей от 0 до 5 лет, при этом учитывалась ве-

роятность летального исхода. Величина ВРП2 подлежала индексации на величину ежегодной инфляции в 4%. В табл. 9 представлен расчёт получаемых экономических выгод от уменьшения случаев преждевременной смерти по итогам вакцинирования.

Таким образом, экономический выигрыш от предотвращения смерти 4-х детей в метриках подушевого ВРП г. Москвы может быть оценен в 1,3 млрд руб.

В табл. 10 представлен расчёт суммарных экономических выгод в Москве при вакцинации против ГФМИ когорты детей до 1 года в количестве 100 тыс. человек при уровне вакцинации 95%. В расчёте учтены выгоды от снижения случаев заболеваний в течение

5 лет после вакцинации, снижения числа смертных случаев и случаев инвалидизации.

Основные общественные выгоды 57,8% — связаны со снижением случаев смертности среди детей, 41,4% выгод в денежном эквиваленте обусловлены снижением числа инвалидов среди детей при их иммунной защите от менингококковой инфекции. Оценка экономического ущерба сценария при отсутствии вакцинирования по тем же статьям составила 2 999,9 млн рублей. Таким образом, вакцинирование в Москве 100 000 детей до 1 года против МИ двумя дозами вакцины при 95% уровне показывает снижение экономического ущерба на 75%.

Таблица 10

Экономические выгоды (предотвращаемый ущерб) Москвы при реализации вакцинирования от генерализированных форм менингококковой инфекции 95% от 100 тыс. детей

Table 10

Economic benefits (avoidable damage) of Moscow in the implementation of vaccination against generalized meningococcal infections 95% of 100 thousand children

№	Группы потенциально предотвращаемых в результате вакцинации расходов Groups of potentially preventable costs as a result of vaccination	Монетарный эквивалент предотвращённого в результате вакцинации ущерба, млн руб. Monetary equivalent of the damage prevented as a result of vaccination, mln RUR
1	Прямые медицинские расходы	18,5
2	Социальные выплаты семьям инвалидов	336,1
3	Потери зарплаты — инвалиды и их родные	596,4
4	Потери экономики из-за преждевременной смерти	1 301,3
5	ВСЕГО	2 252,3

Затраты на проведение двукратной вакцинации 100 тыс. детей в возрасте до 1 года (95% уровень вакцинирования) составляют 589,0 млн рублей. В этом случае условное соотношение монетарного эквивалента выгоды к затратам на вакцинацию (условный ROI) может составить 3,8 в метрике подушевого ВРП г. Москвы. Эти результаты свидетельствуют о существенной выгоде расширения охвата вакцинопрофилактикой против МИ детей в возрасте до года.

Анализ чувствительности при изменении основных параметров — стоимости вакцины и численности когорты — подтвердил полученные выводы. В частности, увеличение стоимости 1 дозы вакцины на 50%, до 4 650 руб. без НДС, снижает показатель условного ROI до 2,5, но он всё равно остаётся положительным (выгода затрат на вакцинацию). Снижение

уровня вакцинирования до 50% в когорте из 100 000 человек приведёт к снижению затрат на проведение вакцинирования. Однако в этом случае ухудшатся и клинические исходы: случаев заболевания станет меньше лишь на 39,1%, случаев смерти — на 42,5%, инвалидность уменьшится на 39%. Для сравнения: снижение заболеваемости, случаев смерти и инвалидности при 95% охвате составляет соответственно 73,8%, 80,3% и 74,0%. Это достаточно существенная разница, которая имеет не только экономическое, но и гуманитарное значение для города. Поэтому представляется, что наилучшим решением всё же будет расширение охвата вакцинацией как минимум 95% когорты детей до 1 года, и это будет иметь в итоге 75–80% снижение потенциального ущерба от менингококковой инфекции.

<sup>2</sup> \*Исходный показатель для расчётов — величина ВРП на душу населения в 2020 г., равная 1 567 644,8 руб. [21]

\*The baseline indicator for calculations is the value of GRP per capita in 2020, equal to 1 567 644.8 RUR [21]

## Выводы / Conclusions

Настоящее исследование позволило оценить величину эпидемического и экономического выигрыша от более раннего, чем предусмотрено Планом мероприятий, расширения охвата вакцинацией против МИ детей до года. Полученные результаты показывают, что вакцинация от МИ когорты в 100 000 детей в возрасте до года (при 95% уровне охвата) позволила бы снизить экономический ущерб от МИ в среднем на 75% по сравнению с отсутствием вакцинации, при этом существенно снизился бы уровень летальности от МИ и число случаев инвалидности детей. Экономические выгоды в перспективе значительно превысили бы затраты на вакцинацию.

Представляется целесообразным лицам, принимающим решение по финансированию здравоохранения в Москве, обратить внимание на эти данные, не откладывая на перспективу, когда должен быть подготовлен доклад в Правительство РФ с эпидемиологической и социально-экономической оценкой эффективности расширения НКПП. Неслучайно педиатры и инфекционисты в Резолюции Национальной ассамблеи «Защищенное поколение» [23], посвящённой проблемам иммуно- и вакцинопро-

филактики как детского, так и взрослого населения, указывают, что региональные программы иммунизации позволяют уже сейчас, до реализации модернизированного НКПП, решить вопрос расширения охвата с учётом эпидемической ситуации, групп риска и факторов риска. Именно такой персонализированный подход может оказать заметное влияние на улучшение здоровья жителей Москвы.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Участие авторов.** *Светличная С. В.* — разработка дизайна исследования, расчёты, анализ, написание статьи; *Мазанкова Л. Н.* — анализ, написание статьи; *Попович Л. Д.* — концепция исследования, написание, редактирование статьи; *Елагина Л. А.* — расчёты.

**Participation of authors.** *Svetlichnaya SV* — research design development, calculations, analysis, writing of the article; *Mazankova LN* — analysis, writing of the article; *Popovich LD* — research concept, writing, editing of the article; *Elagina LA* — calculations.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Светличная Светлана Валентиновна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Исполнительный директор НИСИ, Москва, Российская Федерация

**Мазанкова Людмила Николаевна**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ЦФО РФ и Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

**Попович Лариса Дмитриевна**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

**Елагина Любовь Александровна**

эксперт НИСИ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

## ABOUT THE AUTHORS

**Svetlana V. Svetlichnaya**

*Corresponding author*

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Head, IISI, Moscow, Russian Federation

**Lyudmila N. Mazankova**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of pediatric infectious diseases Dept. in FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation; Chief specialist in infectious diseases in children of the Central Federal District of the Russian Federation and Dept. of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

**Larissa D. Popovich**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

PhD, Cand. Sci. (Biology.), Head of Institute of Health Care Economics in the National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russian Federation

**Lybov A. Elagina**

Expert, IISI, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

## Список литературы / References

1. Распоряжение Правительства РФ от 18.09.2020 г. № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (обращение к ресурсу 02.04.2023). [Decree of the Government of the Russian Federation dated 18.09.2020 No. 2390-r "On approval of the Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035" (In Russ.)]. Accessed 02.04.2023. Доступно по: <http://base.garant.ru/74691684/>.
2. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 г. N 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (обращение к ресурсу 02.04.2023). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 06.12.2021 N 1122n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations" (In Russ.)]. Accessed 02.04.2023. Доступно по: <http://pravo.gov.ru>
3. Приказ Минздрава России от 27.06.2001 № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (обращение к ресурсу 03.04.2023). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 27.06.2001 No. 229 "On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications" (In Russ.)]. Accessed 03.04.2023. Доступно по: <http://base.garant.ru>
4. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.11. 2019 г. N 975 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (обращение к ресурсу 03.04.2023). [Order of the Moscow Department of Health of 18.11. 2019 N 975 "On approval of the regional calendar of preventive vaccinations and the regional calendar of preventive vaccinations for epidemic indications" (In Russ.)]. Accessed 03.04.2023. Доступно по: <http://base.garant.ru>
5. IHME. GBD Results. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Accessed 02.02.2023.
6. Global Meningococcal initiative. <https://www.meningitis.org/our-work/action-and-support/global-meningococcal-initiative>. Accessed 04.04.2023
7. Статистическая Форма №2 Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. 2018, 2019 г. Роспотребнадзор России. [Statistical Form No.2 Information about infectious and parasitic diseases. 2018, 2019. Rosпотребнадзор of Russia (In Russ.)].
8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». Роспотребнадзор России. [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022". Rosпотребнадзор of Russia (In Russ.)]. Доступно по: <http://rosпотребнадзор.ru>.
9. Статистическая Форма №2 Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в 2022 г. Управление Роспотребнадзора по г. Москве. [Statistical Form No.2 Information on infectious and parasitic diseases in 2022. Department of Rosпотребнадзор in Moscow. (In Russ.)].
10. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2021 году». Управление Роспотребнадзора по г. Москве. [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Moscow in 2021". Department of Rosпотребнадзор in Moscow (In Russ.)]. Доступно по: <https://77.rosпотребнадзор.ru/>.
11. Платформа государственного управления «Цифровой регион». Минфин РФ. [Public administration platform "Digital Region". Ministry of Finance of the Russian Federation (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij>.
12. Постановление Главного Государственного санитарного врача по г. Москве от 09.01.2018 г. № 1 «О проведении профилактических прививок отдельным группам граждан против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям и дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятиях по менингококковой инфекции в городе Москве». С изменениями от 27.02.2018 г. [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor for Moscow dated 09.01.2018 No. 1 "On carrying out preventive vaccinations for certain groups of citizens against meningococcal infection according to epidemic indications and additional sanitary and anti-epidemic (preventive) measures for meningococcal infection in the city of Moscow". As amended on 27.02.2018 (In Russ.)]. Доступно по: <http://base.garant.ru/>.
13. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20162193. doi: 10.1542/peds.2016-2193.
14. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ.)].
15. Российская научно-практическая конференция «Менингококковая инфекция — недооценённые проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы». СПб, 15-16 февраля 2022 г. Консенсус экспертов. [Russian scientific and practical conference "Meningococcal infection — underestimated problems. Other bacterial and viral lesions of the nervous system." St. Petersburg, February 15-16, 2022. Consensus of experts (In Russ.)]. <https://ipoeasid.ru/konferentsii-2022/meningokokkovaya-infektsiya-2022>.
16. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе ОМС города Москвы на 2023 г. от 30.12.2022 г. [Tariff agreement for payment of medical care provided under the territorial program of the compulsory health insurance of the city of Moscow for 2023 dated 12/30/2022. (In Russ.)]. <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2023>.
17. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application — a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022 May 31;22(1):1078. doi: 10.1186/s12889-022-13342-2.
18. Buysse CM, Oranje AP, Zuidema E, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child*. 2009 May;94(5):381-6. doi: 10.1136/adc.2007.131862.
19. Bronner MB, Knoester H, Sol JJ, et al. An explorative study on quality of life and psychological and cognitive function in pediatric survivors of septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Nov;10(6):636-42. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181ae5c1a.
20. Beck E, Klint J, Neine M, et al. Cost-Effectiveness of 4CMenB Infant Vaccination in England: A Comprehensive Valuation Considering the Broad Impact of Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. *Value Health*. 2021 Jan;24(1):91-104. doi: 10.1016/j.jval.2020.09.004.
21. Статистический сборник «Москва в цифрах», 2022 г. [Statistical collection "Moscow in numbers", 2022 (In Russ.)]. Обращение к ресурсу 12.04.2023. Доступно по: <https://mosstat.gks.ru>.
22. Статистический сборник «Труд и занятость в России. 2021 г.». Росстат России. [Statistical collection "Labor and employment in Russia. 2021". Rosstat of Russia (In Russ.)]. Обращение к ресурсу 12.04.2023. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13210>.
23. Резолюция I Национальной ассамблеи по вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики «Защищенное поколение». *Вопросы современной педиатрии*. 2019;16(3):182-185. [Resolution of the First National Assembly on the issues of immuno- and vaccine prevention "Protected generation". *Issues of modern pediatrics*. 2019;16(3):182-185. (In Russ.)]. <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/2143>.

# Доказательная медицина: новое в поиске доказательств

© Вербицкая Е. В.<sup>1</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>2</sup>, Колбин А. С.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Аннотация.** Обзор посвящён обсуждению новых направлений в доказательной медицине, переосмыслению доказательной базы в медицине с упором на демонстрацию эффективности и безопасности новых терапевтических средств и медицинских технологий, от редактирования генов до алгоритмов искусственного интеллекта. В то же время клинические исследования лекарственных средств (ЛС) тоже не стоят на месте, происходит активное развитие, появляются новые подходы, методы и дизайны. Процесс разработки, регистрации и выхода на рынок любого ЛС занимает значительный период времени, требует высоких финансовых затрат и человеческих ресурсов. Золотым стандартом доказательной медицины исходно считали рандомизированные контролируемые исследования, в то же время для них присущи объективные недостатки: ограниченность выборки, неспособность контролировать все факторы; недостаточное время наблюдения, негативное воздействие на участников, невозможность определить причинно-следственные связи; ограниченность методов измерения, ограниченный бюджет и др. В данном обзоре рассматриваются направления развития методологии клинических исследований. Активное внедрение новых дизайнов, таких как Адаптивные клинические испытания, «Мастер» протоколы, включающие Зонтичное исследование, Корзинное исследование, Исследования платформы, Мастер-обсервационные испытания и расширение использования Испытаний на одном пациенте (N-of-1 trial), позволяет сделать исследования более эффективными, релевантными и применимыми к реальным условиям практики здравоохранения и пациентоориентированными. В обзоре мы также рассматриваем как положительные, так и отрицательные стороны расширенного применения биомаркеров и Цифровых конечных точек в клинических исследованиях и виртуальных клинических испытаний, в которых используют математические модели для изучения гетерогенности пациентов и её влияния на решение различных терапевтических вопросов. Процесс экспертизы и регуляторного одобрения по-прежнему замедляет выход ЛС на фармацевтический рынок. В обзоре рассматриваются изменения в подходах регуляторов (FDA, EMEA и Минздрав России) к процедуре регистрации ЛС. Пандемия COVID-19 и санкции привели к необходимости расширения списка ЛС с разрешённой ускоренной регистрацией. Однако ускоренная регистрация вызывает много вопросов, касающихся достаточности уровня доказательности и безопасности. Как мы видим, необходим глубокий синтез и объединение всех имеющихся данных для достижения доказательной медицины следующего поколения. Основная задача в ближайшие два десятилетия будет заключаться в том, чтобы использовать потенциал многомерной генерации доказательств путём извлечения, сопоставления и получения больших массивов данных естественного течения заболеваний, геномики и всех других анализов омики, всех опубликованных клинических исследований, RWD для предоставления доказательств следующего поколения.

**Ключевые слова:** доказательная медицина; адаптивные клинические испытания; мастер протоколы; зонтичное исследование; корзинное исследование; исследования платформы; мастер-обсервационное испытание; цифровые конечные точки; виртуальные клинические испытания

**Для цитирования:** Вербицкая Е. В., Белоусов Д. Ю., Колбин А. С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):15–28. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28>

**Поступила:** 27 июля 2023 г. **Принята:** 29 июля 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Evidence-based medicine: new in the search for evidence

© Elena V. Verbitskaya<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Belousov<sup>2</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> — Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The review is focused on discussing new trends in DM, rethinking the evidence base medicine with an emphasis on demonstrating the efficacy and safety of new therapeutic agents and medical technologies, from gene editing to AI algorithms. At the same time, clinical trials of drugs are also not standing still, there is active development, new approaches, methods and designs are being developed. The process of drug development, registration and market launch of any drug takes a significant period of time, requires high financial costs and human resources. The gold standard of evidence-based medicine was initially considered to be RCTs, but at the same time, they have objective disadvantages: limited sample, inability to control all factors; insufficient follow-up time,

negative impact on participants, inability to determine cause-and-effect relationships; limited measurement methods, limited budget and others. This review discusses the trends in the methodology of clinical research. The active implementation of new designs such as Adaptive Clinical Trials, "Master" protocols including Umbrella Study, Basket Study, Platform Studies, Master Observational Trials and the increased use of Single Patient Trials (N-of-1 trials) are allowing studies to become more efficient, relevant and applicable to real-life health care practice settings and patient-centered. In the review, we also look at both the pros and cons of the expanded use of biomarkers and Digital Endpoints in clinical trials and virtual clinical trials, which use mathematical models to study patient heterogeneity and its impact on various therapeutic questions. The process of expertise and regulatory approval continues to slow down the entry of drugs into the pharmaceutical market. The review considers changes in the approaches of regulators (FDA, EMEA and Russian Ministry of Health) to the drug registration procedure. The COVID-19 pandemic and sanctions have led to the need to expand the list of drugs with authorized accelerated registration. However, accelerated registration raises many questions regarding the sufficiency of the level of evidence and safety. As we can see a deep synthesis and integration of all available data is needed to achieve the next generation of evidence-based medicine. The major challenge in the next two decades will be to exploit the potential of multidimensional evidence generation by extracting, collating and generating large data sets of natural course of disease, genomics and all other omics analyses, all published clinical trials, RWD to provide next generation evidence.

**Keywords:** evidence-based medicine; adaptive design clinical trials; master protocol; umbrella trial; basket trial; platform trial; master observational trial; digital endpoints; virtual trials

**For citation:** Verbitskaya EV, Belousov DYu, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):15–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28>

**Received:** July 27, 2023. **Accepted:** July 29, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Доказательная медицина (*англ.* Evidence-based medicine; ДМ) — это научный подход к медицинской практике, основанный на анализе надёжности и достоверности клинических исследований [1]. Современная медицина опирается на фактические данные, но это относительно недавнее явление. Первый мета-анализ был проведён в 1904 г. для оценки эффективности прививок против брюшного тифа, а первые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) были опубликованы в 1940-х годах [2]. Устоявшийся термин «доказательная медицина» появился в 1992 году, мета-анализы и систематические обзоры составили основу этой области и сформировали основу для создания клинических рекомендаций [3].

Актуальность применения ДМ в настоящее время объясняется несколькими факторами. Во-первых, быстрый темп развития науки и технологий: появляются новые диагностические и лечебные методы, ДМ может гарантировать, что они действительно работают и не наносят вреда пациентам. Развитие технологий в геномном, иммунологическом, протеомном, метаболическом, микробном и вирусном профилях стали двигателями этих достижений. «Массовая демонстрация» машинного обучения — использование алгоритмов для просеивания больших молекулярных, биохимических и геномных данных. Помимо этого, в клинической практике стали применять такие направления, как:

- оценка технологий здравоохранения (*англ.* Health Technology Assessment; ОТЗ): эта область включает в себя анализ не только ЛС, но и технологий, таких как телемедицина, медицинские приборы, методы хирургического вмешательства и другие;
- искусственный интеллект (*англ.* Artificial intelligence; ИИ): использование машинного обучения и алгоритмов в области медицинских исследований позволяет эффективно обработать большие объёмы данных и получить новые знания о различных заболеваниях;
- данные реальной клинической практики (*англ.* real-world data; RWD) и доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (*англ.* real-world evidence; RWE): широкое применение как при доклиническом и клиническом этапе изучения ЛС, так и при регистрации.

Во-вторых, увеличение числа пациентов с орфанными заболеваниями: необходима строгая система оценки результатов лечения таких пациентов. В-третьих, увеличение стоимости здравоохранения: ДМ помогает выбрать наиболее экономически целесообразные методы и лекарственные средства (ЛС).

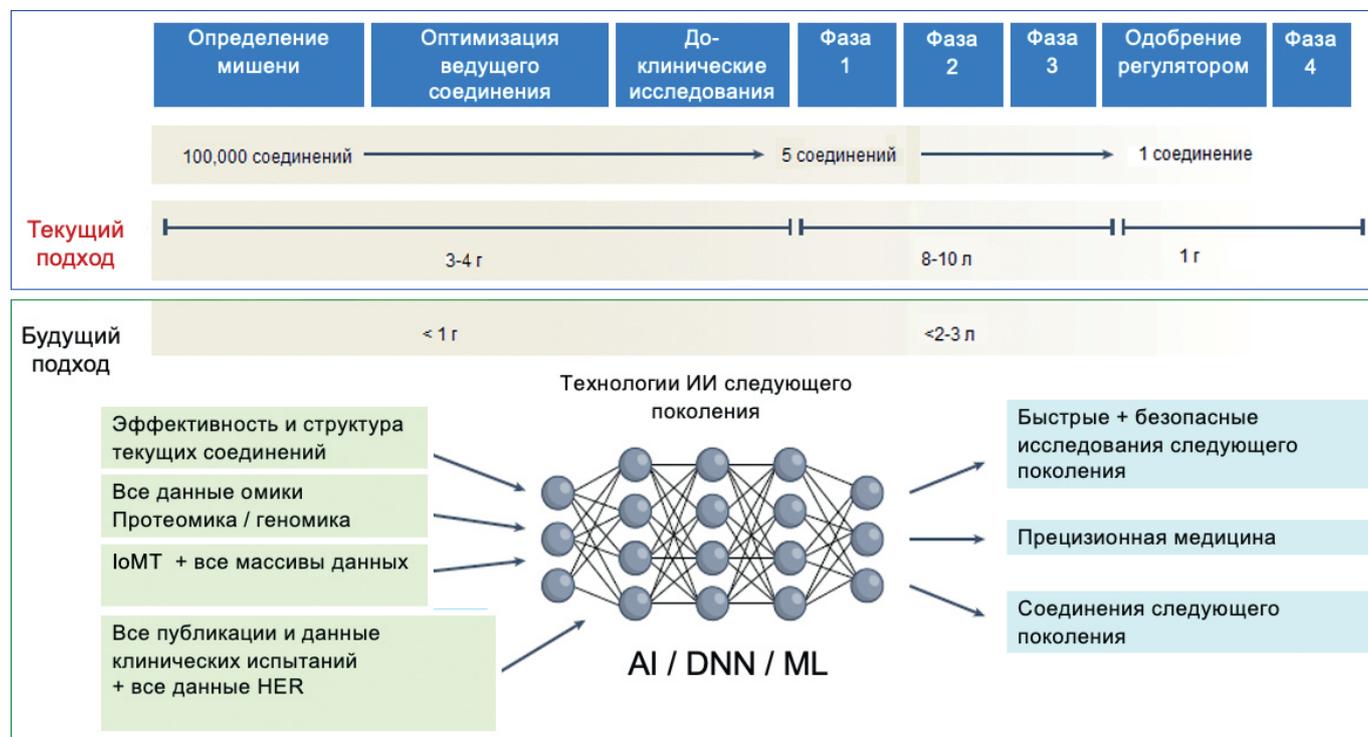
В январе 2023 года журнал «Nature Medicine» запустил новую тематическую серию статей «Rethinking evidence in medicine» («Переосмысление доказательств в медицине») [4]. Раздел посвящён обсуждению новых направлений в ДМ, а в редакционной статье авторы обосновывают необходимость выпуска серии: «Технологический прогресс требует но-

вых подходов, поэтому сегодня мы начинаем новую серию статей о переосмыслении доказательной базы в медицине с упором на демонстрацию эффективности и безопасности новых терапевтических средств и медицинских технологий, от редактирования генов до алгоритмов ИИ» [5]. В то же время клинические исследования ЛС тоже не стоят на месте, происходит активное развитие, появляются новые подходы, методы и дизайны.

**Проблемы классических предрегистрационных интервенционных клинических испытаний / Problems of classical pre-registration interventional clinical trials**

Процесс разработки, регистрации и выхода на рынок любого ЛС занимает значительный период времени, требует высоких финансовых затрат и человеческих ресурсов. На рис. 1 представлена классическая временная шкала от разработки до первых клинических испытаний на людях и в конечном счёте одобрения регулятором [3, 6, 7]. Золотым стандартом доказательной медицины исходно считали РКИ, в то же время для них присущи объективные недостатки:

- ограниченность выборки: стандартные дизайны часто используют выборки, которые не являются представительными для целевой популяции. Это может привести к ошибочным выводам и недостаточной обобщаемости результатов. Недостаточное количество пациентов в исследовании, что может снизить мощность статистических тестов и повысить вероятность ложноотрицательных результатов;
- неспособность контролировать все факторы: стандартные дизайны не всегда позволяют надёжно контролировать все потенциальные факторы, которые могут влиять на результаты. Это может привести к искажениям результатов и искажению выводов;
- недостаточное время наблюдения: многие стандартные дизайны имеют ограниченное время наблюдения, что может повлиять на способность исследования отслеживать долгосрочные результаты. Короткий период исследования может быть недостаточным и не позволит оценить полный спектр эффектов нового препарата или терапии, особенно если речь идёт о медленно прогрессирующих заболеваниях;



**Рис. 1.** Хронология изучения лекарственного препарата: от настоящего к будущему  
**Fig. 1.** Chronology of the drug study: from present to future

*Примечания:* Адаптировано по Subbiah V (2023) [6]: AI — искусственный интеллект; DNN — глубокая нейронная сеть; HER — электронные медицинские карты; IoMT — интернет медицинских вещей; ML — машинное обучение.  
*Notes:* Adapted by Subbiah V (2023) [6]: AI — Artificial intelligence; DNN — Deep Neural Network; HER — Electronic Health Record; IoMT — Internet of Medical Things; ML — Machine Learning.

- негативное воздействие на участников: некоторые стандартные дизайны могут негативно влиять на участников исследования, например, заставляя их получать ненужное лечение или подвергая их другим рискам;
- невозможность определить причинно-следственные связи: многие стандартные дизайны не позволяют надёжно определить причинно-следственные связи между переменными, что может затруднить интерпретацию результатов;
- ограниченность методов измерения: стандартные дизайны могут ограничивать способы измерения переменных, что может снижать точность и достоверность результатов;
- ограниченный бюджет: отведённый бюджет может также ограничить возможности проведения более масштабных исследований, которые могут быть более репрезентативными и показательными.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, можно в текущем подходе изучения ЛС визуализировать временную шкалу от разработки ЛС до первых испытаний на людях и в конечном счёте одобрения регулятором [3, 6]. Будущий подход подразумевает широкое применение ИИ, данных электронных медицинских карт, интернет-медицинских вещей, глубокой нейронной сети и машинного обучения.

### Развитие методологии клинических исследований / Development of clinical research methodology

В последние годы в парадигме клинических исследований наблюдают активное внедрение новых дизайнов.

#### Адаптивные клинические испытания / Adaptive Design Clinical Trials

Для преодоления существенных недостатков классических дизайнов в начале 2000-х годов были предложены и проведены первые исследования с «адаптивным дизайном». В 2010 г. были выпущены рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration; FDA) с правилами проведения таких исследований [8]. Адаптивный дизайн определяется как дизайн клинического исследования, который позволяет адаптировать, модифицировать необходимые аспекты дизайна исследования после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обосно-

ванности исследования. Адаптивный дизайн включает проспективно запланированную возможность модификации одного или более элементов дизайна и гипотез на основе анализа полученных данных (обычно данных промежуточного анализа). Это означает, что все изменения планируются заранее, детали определяются как можно раньше и до того, как разослепленные данные могут стать доступны специалистам, участвующим в планировании адаптаций [8]. Эти модификации могут ускорить процесс разработки ЛС или использоваться для более эффективного распределения ресурсов без снижения научных и регуляторных стандартов. Определение адаптивного дизайна накладывает существенные ограничения, и в то же время оно позволяет проводить достаточно широкий спектр адаптаций: пересматривать критерии отбора (выбор популяции, для которой терапия имеет наибольшее преимущество), размер выборки и/или длительность исследования, параметры рандомизационной процедуры, режимы дозирования (дозовые уровни, схема, длительность и т. п.), число терапевтических групп, сопутствующую терапию, схему оценки состояния пациента, первичную конечную точку (например, единичная (unitary) против композитной (composite), компоненты композитной, временные моменты оценки), вторичные конечные точки (выбор, порядок тестирования), методы анализа данных (ковариаты для финального анализа, статистическая методология, контроль ошибки первого рода) [9].

Одним из основных рисков исследований с адаптивным дизайном является «операционное смещение» (англ. operational bias), возникающее при раскрытии кода рандомизации во время промежуточного анализа, т. е. промежуточный результат может стать известен исследователям и, как следствие, повлиять на поведение исследователей и вызвать смещение. Важно обеспечить сохранение ослепления команды, в связи с этим в целях получения не ангажированного мнения решение часто принимается после рассмотрения результатов Независимым Комитетом по Безопасности Данных (англ. Independent Data/Safety Monitoring Boards) [6].

К типичным проблемам адаптивного дизайна относят то, что некорректные результаты могут быть обнаружены во время промежуточного анализа данных, проведённого в неправильно выбранный момент времени. Как следствие, есть риск «закрытия» некоторых якобы неэффективных терапевтических групп. Это может также привести к неадекватному выявлению проблем с безопасностью, что является одной из основных целей исследования. Адаптив-

ный дизайн может также несколько «сдвинуть» целевую популяцию пациентов, что приведёт к ограниченной генерализации полученных результатов. Потенциальным недостатком адаптивного дизайна является возможность переоценивать эффект терапии. Например, если адаптивный дизайн выбирает наилучший из наблюдаемых на промежуточном анализе эффектов терапии, который может быть проявлением случайности, то такая оценка эффекта будет превышать его реальный размер [6].

### «Мастер» протоколы / Master protocol

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в разработке, проведении и внедрении «мастер» протоколов — всеобъемлющих протоколов, которые применяются к нескольким подисследованиям [10]. Под мастер-протоколами в клинических испытаниях понимается тип дизайна исследования, позволяющий изучать несколько исследовательских вопросов или вмешательств в рамках одного общего протокола. В отличие от традиционных клинических испытаний, в которых основное внимание уделяется одному вмешательству или исследовательскому вопросу, мастер-протоколы позволяют оценить несколько методов лечения или гипотез одновременно. Мастер-протоколы могут включать параллельные интервенционные исследования при одном заболевании или нескольких заболеваниях, определяемых биомаркером или нозологией заболевания [11]. Существует несколько типов таких протоколов: зонтичное исследование, корзинное исследование, исследования платформы и мастер-обсервационные испытания (рис. 2). Каждый из них представляет собой уникальную конструкцию испытания, которая может включать в себя независимый вид вмешательства с контрольными видами вмешательства и может анализироваться индивидуально и/или коллективно, с дополнительной гибкостью [10, 12]. Наибольшее применение такие дизайны нашли в онкологии, благодаря достижениям в геномике (выявление молекулярных изменений), разработке ЛС и быстрой клинической трансляции, что открывает эру прецизионной онкологии.

Мастер-протоколы обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными схемами клинических испытаний. Они позволяют более эффективно использовать ресурсы и сокращать сроки, поскольку одновременно можно проводить несколько видов лечения или решать несколько исследовательских вопросов. Кроме того, мастер-протоколы облегчают

проведение адаптивных испытаний, позволяя исследователям вносить изменения в протокол исследования на основе накопленных данных.

Однако у мастер-протоколов есть целый ряд проблем — координация между различными лечебными группами или подгруппами может быть сложной и требует тщательного статистического планирования для учёта возможных погрешностей или сбивающих факторов. В целом мастер-протоколы способны ускорить разработку новых методов лечения и улучшить результаты лечения пациентов за счёт эффективной оценки нескольких вмешательств или исследовательских вопросов в рамках одной схемы исследования.

#### 1. Зонтичное исследование / Umbrella trial

Зонтичные испытания предполагают оценку нескольких различных методов терапии или подходов к лечению в рамках одного заболевания или состояния. Участники делятся на различные подгруппы по определённым характеристикам или биомаркерам, и каждая подгруппа получает различное лечение. Примерами таких исследований могут быть исследования рака молочной железы I-SPY (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And Molecular Analysis) [13] и рака лёгкого Lung-MAP (Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer) [14].

#### 2. Корзинное исследование / Basket trial

Эти испытания часто применяют в онкологии, предполагают тестирование конкретной терапии на нескольких различных типах опухолей, как правило, имеющих общие молекулярные изменения или пути развития. Цель — выявить потенциальные специфические генетические изменения или мишени, которые могут ответить на конкретную терапию. Например, исследование VE-Basket (VE, вемурафениб) [15], исследование ROAR (Rare Oncology Agnostic Research, агностическое исследование редких онкологических заболеваний) [16] и исследование ARROW [17].

#### 3. Исследования платформы / Platform trial

Это многогрупповые, многоэтапные дизайны исследований, по которым сравнивают несколько лечебных групп с общей контрольной группой в контексте одного и того же мастер-протокола. Эти испытания предназначены для непрерывной оценки нескольких исследуемых вмешательств или схем лечения конкретного заболевания. В ходе испы-

тания могут быть добавлены или отменены новые методы лечения, что позволяет вносить адаптивные изменения на основе текущего анализа данных. Кроме того, они могут быть вечными / бессмертными (без определённой даты окончания) и быть более эффективными по сравнению с традиционными исследованиями благодаря наличию общей контрольной группы, что обеспечивает включение большей доли пациентов в интервенционные / экспериментальные группы, чем в контрольную группу. В качестве примера можно привести платформенное исследование RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) [18]. Исследования платформы являются гибкими по своей конструкции и не обязательно должны иметь общую контрольную группу. Основная идея заключается в том, что интервенционные группы могут быть добавлены к текущему испытанию, например, как в исследовании платформы plasmaMATCH (The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices, Молекулярное профилирование распространённого рака молочной железы на основании плазмы для информирования о выборе видов терапии в Великобритании) [19]. Хотя вышеупомянутые испытания были разработаны в контексте разработки ЛС в области онкологии и инфекционных заболеваний, возможности платформенных ис-

пытаний могут быть использованы и в других различных областях, таких как клиническая психология и неврология. Такие испытания могут также использоваться для цифровых вмешательств в области психического здоровья и могут быть легко реализованы в условиях ограниченных ресурсов [20].

### Мастер-обсервационное испытание / (Master Observational Trial; MOT)

MOT представляет собой перспективный дизайн наблюдательного исследования, при котором набор пациентов проводится широко, независимо от сигнатуры биомаркеров, и собирают исчерпывающие данные о каждом участнике [12, 21]. MOT представляет собой сочетание мастер-интервенционного исследования, и проспективных наблюдательных испытаний, и попыток гибридизации мощности мастер-интервенционных протоколов на основе биомаркеров с широтой данных реальной клинической практики (RWD). Этот подход может быть хорошо приспособлен для сбора потенциальных RWD по многим специальностям. Одним из примеров мастер-обсервационного испытания является реестр исходов при онкологических заболеваниях ROOT (англ. Master Registry of Oncology Outcomes Associated with Testing and Treatment) [12].

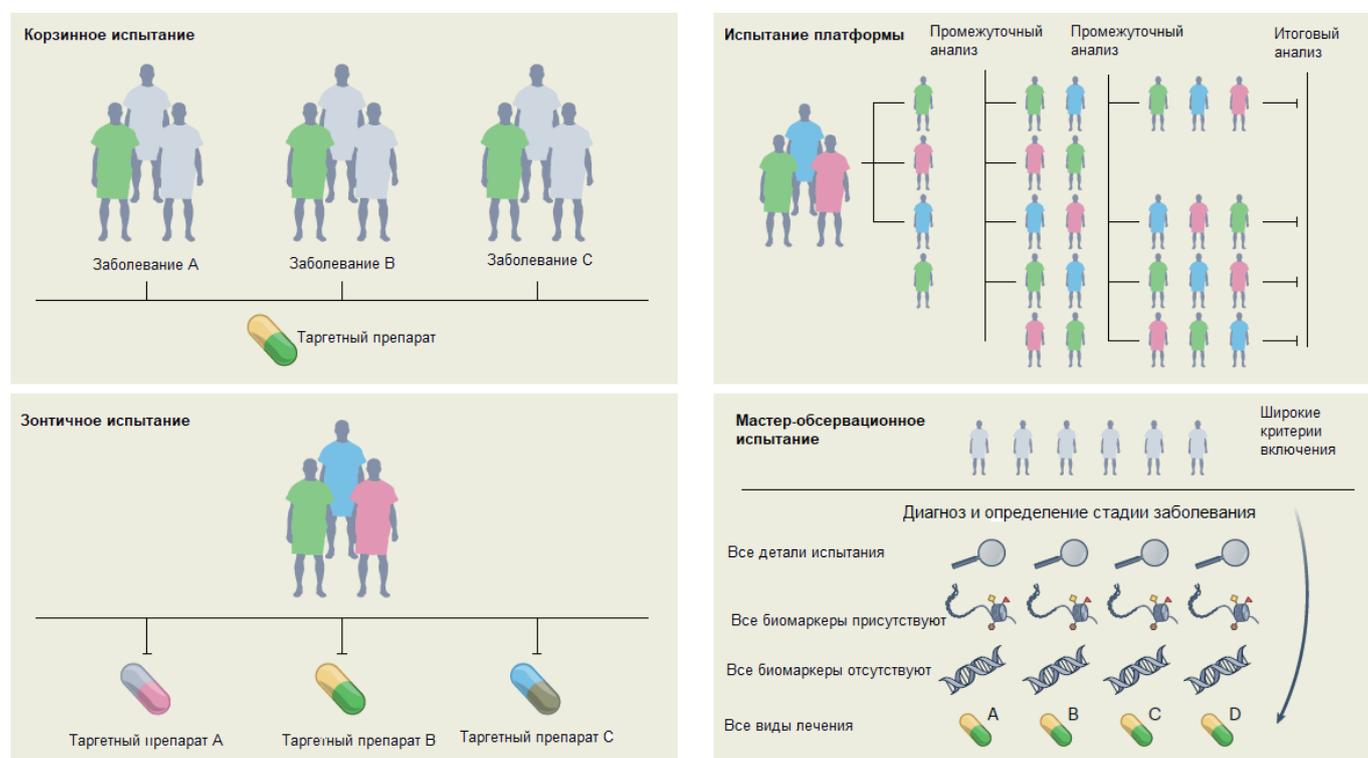


Рис. 2. Классы мастер-протоколов  
Fig. 2. Master protocol classes

### Испытания на одном пациенте / N-of-1 trial

При определении оптимального лечения у пациента традиционные испытания подвержены предвзятости. Крупномасштабные РКИ могут служить лишь частичным ориентиром, а для большинства клинических заболеваний они не проводились или не могут быть проведены. Однако РКИ на отдельных пациентах (N-of-1 trial) в некоторых случаях могут стать решением этой дилеммы. В N-of-1 trial пациент проходит пары периодов лечения (один период в каждой паре с активным препаратом и один с подобранным плацебо, назначаемым случайным образом); пациент и врач слепы к распределению, а цели лечения контролируются. N-of-1 trial целесообразно проводить при хронических стабильных заболеваниях, для лечения которых предлагаемый препарат, обладающий быстрым началом действия и прекращающий его вскоре после завершения, показал свою эффективность в открытом испытании терапии. Мониторинг целей лечения обычно включает количественное измерение симптомов пациента с помощью простых дневников или опросников. Пары периодов лечения продолжаются до тех пор, пока эффективность не будет доказана или опровергнута [6]. Ещё на заре доказательной медицины *Guyatt G и Sackett D* (1988) выпустили рекомендации для врачей по проведению таких исследований [22]. В эпоху индивидуализированной геномной медицины и развития испытания на одном пациенте становятся инструментом для изучения потенциально смертельных редких заболеваний. В качестве примера можно привести терапию антисмысловым олигонуклеотидом. Она была разработана и оценена у одного пациента, у которого было смертельное генетическое нейродегенеративное расстройство, известное как нейрональный цероидный липофусциноз CLN7 (форма болезни Баттена) [23].

N-of-1 trial имеют существенные риски:

- ограниченная репрезентативность: испытание может не дать полной картины о реакции других пациентов на новое ЛС или метод лечения. Результаты могут быть непредсказуемыми и не отражающими реальной практики использования в клинической практике;
- малая выборка: исследования имеют очень ограниченную выборку, что может ограничить статистическую значимость и репрезентативность полученных результатов. Их интерпретация может быть сложной из-за малого размера выборки;
- риск нежелательных эффектов: испытания могут быть более рискованными, так как нет возможности исследовать и предвидеть нежелательные

эффекты наложения разных ЛС или методов лечения. Это может привести к потенциально опасным последствиям для пациента;

- непредсказуемость долгосрочных результатов: испытания могут быть недостаточными для оценки долгосрочной эффективности и безопасности нового ЛС или метода лечения. Необходимы исследования на большей выборке для более точной оценки долгосрочных результатов.

### Разработка биомаркеров / Biomarker development

Исследования, проводимые по мастер-протоколам, требуют выявления биомаркеров с доказанной связью с исходами (клинические, патологические или физиологические), и контекст их использования для каждого процесса заболевания, и очерчивание чётких конечных точек для исследований. Разработка биомаркеров способствовала прогрессу в дизайне клинических испытаний, а беспрецедентные достижения в области геномики и иммунологии привели к тому, что в последнее десятилетие было одобрено несколько таргетных препаратов и иммунотерапий на основе биомаркеров [24, 25]. Биомаркеры могут быть диагностическими, прогностическими, могут служить основой для ранней разработки ЛС, выбора дозы и дизайна испытаний. Однако уровень доказательности того или иного биомаркера во многом зависит от контекста его использования.

### Цифровые конечные точки / Digital endpoints

Это устройства или программные приложения, которые используются для сбора, мониторинга, анализа и обработки медицинских данных, такие как использование микрофонов смартфонов для мониторинга ухудшения когнитивной функции у людей с болезнью Альцгеймера или мониторов умных часов для оценки эффекта ЛС у людей с серповидноклеточной анемией [6, 26]. С увеличением децентрализованного проведения испытаний по многим специальностям дистанционный мониторинг будет расширяться. Например, в недавнем исследовании была разработана модель ИИ для обнаружения и отслеживания прогрессирования болезни Паркинсона (для которой нет биомаркеров) на основе ночных дыхательных сигналов с использованием неинвазивной оценки на дому, предоставляя доказательства того, что ИИ может быть полезен в оценке риска доклинической диагностики состояния [26]. Цифровые конечные точки позволяют более достоверно оценить опыт пациента, раскры-

вают ранее невыразимые реалии бремени болезни и позволяют вдвое сократить затраты на разработку ЛС. Однако, прежде чем эти преимущества будут реализованы, необходимо приложить усилия не только к техническому созданию цифровых конечных точек, но и к созданию среды для их разработки и применения. Будущее цифровых конечных точек зависит от значимого междисциплинарного сотрудничества, достаточного количества доказательств того, что цифровые конечные точки могут реализовать свои перспективы, а также от создания экосистемы, в которой можно будет анализировать огромные объёмы данных, генерируемых цифровыми конечными точками [26]. Цифровая характеристика и оценка клинического статуса должны быть стандартизированы и гармонизированы с междисциплинарным сотрудничеством и вкладом. Консенсус также необходим для выявления и характеристики промежуточных и суррогатных конечных точек для основных хронических заболеваний. Это требует специализированного включения нескольких уровней данных, таких как геномные, протеомные и основанные на генотипе клинические данные и измерения по конкретным заболеваниям, в дополнение к слою функциональных данных. Национальный институт здравоохранения США (англ. The National Institutes of Health; NIH) и FDA разработали ресурс BEST (Biomarkers, EndpointS and other Tools; биомаркеры, конечные точки и другие инструменты) для прояснения неопределённости в отношении биомаркеров и конечных точек. Это «живой документ», который постоянно обновляется по мере изменения стандартов и доказательств, и разъясняет важные определения, и описывает некоторые иерархические отношения, связи и зависимости между терминами. На данный момент в России аналогичных общедоступных ресурсов не разработано. Однако использование цифровых конечных точек в медицине также сопровождается рисками и проблемами, такими как защита данных пациентов, конфиденциальность и этические вопросы.

#### **Изменения в процессе проведения клинических исследований / Changes in the process of conducting clinical trials**

Компонентами проведения клинических исследований являются реализация протокола; подбор, набор, мониторинг пациентов; обеспечение соблюдения требований по отчётности по безопасности, мониторинг; сбор и анализ данных. На фоне пандемии

коронавирусной инфекции клинические испытания начали постепенно трансформироваться (см. рис. 1) [27]. В частности, это привело к децентрализованным испытаниям, цифровым, удалённым и «виртуальным» испытаниям (которые позволяют пациентам получать доступ к испытаниям независимо от их географического местоположения), а также к формированию концепции «больницы на дому» [28].

#### **Виртуальные клинические испытания / Virtual trials**

В последнее время всё большую популярность приобретают виртуальные клинические испытания, в которых используют математические модели для изучения гетерогенности пациентов и её влияния на решение различных терапевтических вопросов [6]. Виртуальные клинические испытания осуществляются без физического посещения медицинской организации. Они могут включать удалённый сбор данных, консультации через видеосвязь и использование мобильных устройств для самооценки состояния пациентами. Это может быть особенно полезно в ситуациях, когда физическое присутствие пациентов ограничено или неудобно. В течение последних десятилетий математическое моделирование играло ключевую роль в процессе разработки и анализа использования ЛС. В настоящее время модернизация способна оказать дальнейшую поддержку этому процессу с помощью новых методов клинических испытаний *in silico* (эксперимент, проведённый на компьютере или с помощью компьютерного моделирования) и «цифровых двойников». Такие клинические испытания могут позволить сделать процесс разработки лекарств более финансово эффективным, безопасным и эффективным для более широкого круга пациентов [6]. С другой стороны, задача цифрового двойника — зеркально отразить ключевые характеристики одного человека, связанные с его реакцией на конкретные ЛС. В совокупности эти вычислительные инструменты открывают широкие возможности для разработки ЛС, доз, протоколов и комбинаций, которые будут полезны для большей части пациентов [29, 30]. Однако эти исследования имеют некоторые недостатки:

- ограниченный доступ к участникам исследования: могут ограничить доступ к участникам, которые не имеют доступа к необходимым технологиям или являются неудобными с использованием электронных платформ. Это может привести к искажению выборки и нерепрезентативности результатов исследования;

- ограниченный контроль над соблюдением протокола: требуют большей самостоятельности участников исследования в выполнении протокола и сборе данных. Это может привести к неправильному или неполному соблюдению протокола, что может исказить результаты исследования;
- проблемы с конфиденциальностью данных: требуют передачи и хранения большого объёма данных, включая медицинскую информацию, через электронные платформы. Это может создавать риски для конфиденциальности и безопасности данных, особенно если не принимаются соответствующие меры защиты;
- ограниченное взаимодействие с исследователями: могут ограничить возможность участников взаимодействовать с исследователями и задавать вопросы. Это может привести к недостаточному пониманию исследования и его требований, а также к потенциальным проблемам с обеспечением этической защиты и безопасности участников;
- недостаток реального контекста: могут ограничить возможность изучения воздействия ЛС и терапий в реальном медицинском окружении. Это может ограничить общую применимость результатов исследования и их способность быть перенесёнными в реальную клиническую практику.

Виртуальные испытания всё ещё являются относительно новой областью исследований, и некоторые из этих недостатков могут быть устранены или смягчены с развитием технологий и совершенствованием методологии. Быстрому развитию данного направления в США способствовали рекомендации FDA от 2021 г. [31]. Однако данный документ остаётся не утверждённым полностью, в Европе и в России аналогичные документы находятся в стадии разработки. Принятие подхода на основе ИИ может улучшить соблюдение протоколов клинических испытаний [32]. Хотя цифровизация, виртуализация и децентрализация не являются панацеей от кризисов клинических исследований, они могут повысить эффективность, что может оказать значительное и долгосрочное влияние.

### Организационная структура в клинических испытаниях / Organizational structure in clinical trials

Основными составляющими клинических исследований являются пациенты, исследователи, академические центры, спонсоры (фармкомпании

или государственные структуры), регуляторные органы, организации по защите прав пациентов и контрактно-исследовательские организации [3]. В любом случае пациент является центром вселенной клинических испытаний (рис. 3). Вся эта система нуждается в цифровом пересмотре, поскольку многие центры по-прежнему используют папки с протоколом, бумажные дневники, которые заполняются ручкой, факсимильное общение между центрами, неструктурированные данные и давние системы программного обеспечения [33]. Клинические испытания должны быть легкодоступными и должны обеспечивать такую возможность, чтобы ни один пациент не был исключён без необходимости; это может быть достигнуто с помощью агностического сопоставления исследовательских центров, клинических испытаний и навигационных услуг. Кроме того, обучение по клиническим испытаниям должно быть частью медицинского образования [3, 34].



Рис. 3. Пациент как центр клинических испытаний  
Fig. 3. The patient as the center of clinical trials

Примечания: Адаптировано по Subbiah V (2023) [5]: AMA — Африканское агентство по лекарственным средствам; CDSCO — центральная организация по контролю за стандартами лекарственных средств, Индия); CMS — центры Medicare и Medicaid Services; ВКГ — внешняя контрольная группа; EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам); HTA — оценка технологий здравоохранения); NMPA — Национальное управление по лекарственным препаратам и медицинским изделиям, Китай; P3H — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в Российской Федерации).

Notes: Adapted by Subbiah V (2023) [5]: AMA — African Medicines Agency; CDSCO — Central Drugs Standard Control Organization, India; CMS — Centers for Medicare and Medicaid Services; BKG — external control group; EMA — European Medicines Agency; HTA — Health Technology Assessment; NMPA — National Medical Products Administration, China); P3H — Federal Service for Supervision of Healthcare and Social Development in the Russian Federation.

### Изменения в подходах регуляторов / Changes in the approaches of regulators

Сроки клинических разработок для лекарственных средств-кандидатов в среднем составляют около 10 лет (см. рис. 1) [3]. Некоторое ускорение разработки было достигнуто на этапе молекул и рецепторных взаимодействий компьютерного моделирования, использование адаптивных дизайнов и т. д. [35]. В то же время процесс экспертизы и регуляторного одобрения по-прежнему замедляет выход ЛС на фармацевтический рынок. В то же время пандемия COVID-19 потребовала быстрой регистрации вакцин и ЛС для лечения, что привело к актуализации ускоренной разработки и регистрации новых ЛС. В Российской Федерации процедура ускоренной экспертизы и регистрации только орфанных лекарственных препаратов прописана в 26 статье Федеральном законе №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 [36]. Однако пандемия COVID-19 и санкции привели к необходимости расширения списка ЛС с разрешённой ускоренной регистрацией. В России с весны 2022 г. процедура ускоренной регистрации возможна в отношении ЛС, признанных дефектурными [37, 38].

Программа ускоренного одобрения ЛС была предложена в США в 1992 г. преимущественно для вывода на рынок новых методов лечения ВИЧ-инфекции до завершения испытаний. Далее FDA разработала программу ускоренного утверждения ЛС, позволяющую раньше утверждать ЛС для лечения серьёзных заболеваний и удовлетворения неудовлетворённых медицинских потребностей на основе суррогатных конечных точек. Использование суррогатной конечной точки может значительно сократить время, необходимое для получения разрешения FDA. При этом компании, производящие ЛС, всё равно обязаны провести исследования, подтверждающие предполагаемый клинический эффект. Если подтверждающие исследования показывают, что ЛС действительно приносит клиническую пользу, то FDA выдаёт традиционное разрешение на его применение. Если же подтверждающие исследования не показывают, что ЛС приносит клиническую пользу, то FDA применяет регуляторные процедуры, которые могут привести к изъятию ЛС с фармацевтического рынка [39]. За год в РФ по этой схеме был зарегистрирован 51 ЛС.

Однако ускоренная регистрация вызывает много вопросов, касающихся достаточности уровня доказательности и безопасности. По подсчётам агентства Bloomberg за прошедшие 30 лет фарм-

компании подали около 300 заявок на одобрение лекарств по программе ускоренного одобрения, в основном в онкологии. В то же время FDA отозвало разрешение у семи таких ЛС. Как заявляли в Министерстве здравоохранения США, в период с 2018 по 2021 гг. федеральные программы Medicare и Medicaid потратили более \$18 млрд на ЛС для ускоренной регистрации, подтверждающие испытания которых в конечном итоге были отложены. Завершение испытаний и предоставление их итогов FDA — одно из условий получения ускоренной регистрации [40].

### Межгосударственная гармонизация и обобщаемость для лекарственных средств / Interstate harmonization and generalizability for drugs

Существует настоятельная необходимость в глобальной гармонизации деятельности регуляторных органов разных стран для устранения существенного неравенства в доступе к ЛС. В каждом регионе мира существуют регулирующие органы, такие как FDA, Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency; EMA), Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в Российской Федерации, Национальное управление по лекарственным препаратам и медицинским изделиям Китая (*англ.* National Medical Products Administration; NMPA), Африканское агентство по лекарственным средствам (*англ.* African Medicines Agency; AMA), Центральная организация по контролю за стандартами лекарственных средств Индии (*англ.* Central Drugs Standard Control Organization; CDSCO), Центры Medicare и Medicaid Services США (*англ.* Centers for Medicare and Medicaid Services; CMS) и другие. Все эти агентства работают независимо, и часто регистрация ЛС на основе исследований, проведённых спонсором из одной страны, затруднена в другой стране, где эти исследования не проводили. Однако реальность такова, что клинические исследования, включая многоцентровые РКИ, часто не могут проводиться в каждой стране для получения конкретных доказательств для населения этой страны. Анализ обобщаемости на основе специально проведённых сравнительных исследований может дать некоторые доказательства внешней валидности, влияющей на оценку местными регуляторными органами, и технологии здравоохранения [41]. На уровне стран Евразийского экономического союза

(ЕАЭС) гармонизация правил обращения ЛС происходит на национальном или наднациональном уровнях путём подписания Соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014. Единые правила ЕАЭС предусматривают две процедуры регистрации лекарственных средств: процедура взаимного признания; децентрализованная процедура. В рамках процедуры взаимного признания лекарственное средство сначала регистрируется в одном из государств — членов ЕАЭС (так называемом референтном государстве) и в этом государстве получает регистрационное удостоверение. После этого лекарственное средство регистрируется в других государствах — членах ЕАЭС (так называемых государствах признания), но уже по сокращенной процедуре, так же происходит с получением регистрационного удостоверения в государстве признания. Отличие децентрализованной процедуры заключается в том, что регистрационное досье оценивается одновременно в референтном государстве и государстве признания. Это позволяет сократить общий срок регистрации в нескольких государствах [42].

#### **Данные реальной клинической практики и доказательства, полученные из данных реальной клинической практики / RWD and RWE**

Первоначальная идея ДМ была сведена к доказательствам, предоставляемым после проведения РКИ. В то же время уже в своих первых работах *Cochrane A* (1972 г.) указывал, что есть существенная разница в данных РКИ и реальной пользе для пациента [43]. Действительно, сейчас хорошо известна проблема разрыва между данными предрегистрационных РКИ (действенность, *efficacy*) и эффектами у пациента в реальной клинической практике (эффективность, *effectiveness*). Более того, в 1995 году была предложена целая концепция “*efficacy-effectiveness gap*”, дающая объяснение причинам таких различий [44]. Традиционные испытания были разработаны на основе ошибочного представления о том, что регуляторные органы не будут учитывать разнообразные доказательства из RWD. Важно различать RWD, которые относятся к данным, полученным при стандартном лечении пациентов, и реальные «доказательства» (RWE), которые являются доказательствами, полученными от RWD в отношении потенциального использования продукта [45, 46]. К RWD можно отнести данные, получаемые после проведения больших

упрощённых рандомизированных исследований, прагматических клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности, когортных исследований, исследований «случай-контроль», исследований с внешним контролем (внешнее управление). RWD получают из регистров, данных от страховых медицинских организаций, данных электронных медицинских карт и интегрированных электронных медицинских карт, электронных систем и баз данных, электронных платформ, данных носимых устройств, исходов сообщаемых пациентами (*англ. Patient-Reported Outcomes; PRO*), источники открытых данных, в том числе интернет-источники, социальные сети, включая так называемые исследования в сообществах (*англ. community medical studies*) (рис. 4). Регуляторные органы и экспертные группы во всём мире разрабатывают и представляют руководства для использования RWD / RWE [47]. Всё это вызвано стремительным ускорением ввода данных из нескольких потоков данных параллельно с новыми аналитическими возможностями (мультимодальный ИИ) для анализа огромного объёма данных. В России и в странах ЕАЭС аналогичные документы также разрабатываются [45, 46].

#### **Заключение / Conclusion**

В настоящее время мы являемся свидетелями перехода от «универсальной медицины», которая манипулирует в основном малыми молекулами, лекарствами-блокбастерами, которые назначаются большим количеством врачей, к «прецизионной медицине», которая в свою очередь уже широко применяет биотехнологические препараты, начинает использовать генную и клеточную терапии, а лекарства назначаются специалистами в центрах третичной помощи. Инновации и персонализированная медицина, развитие клинической фармакологии должны привести к тому, что каждая медицинская организация станет исследовательской, а все необходимые проверки качества и исследования станут частью стандарта лечения [48, 49]. Система здравоохранения должна быть интегрирована в понятную систему генерации RWE, в которой клинические исследования и клиническая помощь идут рука об руку [45]. Вызывают интерес такие направления, как децентрализованные, цифровые, удалённые и «виртуальные» испытания. Методологические достижения и будущий анализ всех данных на основе ИИ могут обеспечить доказательства для того, чтобы реализовать цель персонализиро-

ванной медицины — то есть, предложить правильное обращение к нужному пациенту в нужное время. Эти новые дизайны клинических исследований стремятся сделать исследования более эффективными, релевантными и применимыми к реальным условиям практики здравоохранения и пациенто-ориентированными [50]. Они помогают улучшить процесс разработки новых лекарств и методов лечения, а также повысить достоверность и обобщаемость результатов исследований.

Нынешняя пирамида доказательной медицины представляет собой вершущку айсберга и в лучшем случае предоставляет лишь поверхностные доказательства, касаемые той или иной медицинской технологии для пациента (рис. 4) [5]. Следовательно, необходим глубокий синтез и объединение всех имеющихся данных для достижения доказательной медицины следующего поколения. Основная задача в ближайшие два десятилетия будет заключаться в том, чтобы использовать потенциал многомерной генерации доказательств путём извлечения, сопоставления и получения больших массивов данных естественного течения заболеваний, геномики и всех других анализов омики, всех опубликованных клинических исследований, RWD для предоставления доказательств следующего поколения.

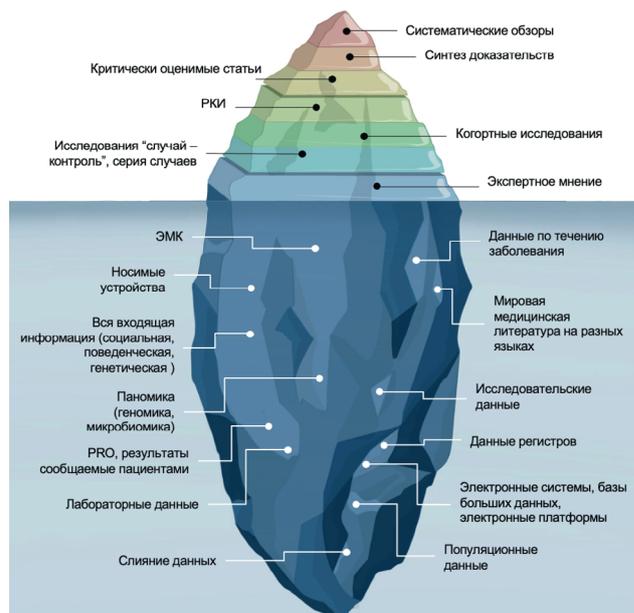


Рис. 4. Научно обоснованный айсберг доказательной медицины

Fig. 4. Evidence-based iceberg of evidence-based medicine

Примечания: Адаптировано по Subbiah V (2023) [5]; РКИ — рандомизированные контролируемые испытания; ЭМК — электронные медицинские карты; PRO — исходы, сообщаемые пациентами.

Notes: Adapted by Subbiah V (2023) [5]; РКИ — randomized controlled trials; ЭМК — HER — Electronic Health Record; PRO — Patient-Reported Outcomes.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вербицкая Елена Владимировна**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

SPIN-код: 4701-8118

к. б. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

**Колбин Алексей Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: [alex.kolbin@mail.ru](mailto:alex.kolbin@mail.ru)

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

SPIN-код: 7966-0845

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

## ABOUT THE AUTHORS

**Elena V. Verbitskaya**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

SPIN code: 4701-8118

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

**Dmitry Yu. Belousov**

e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

General Director, Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

**Alexey S. Kolbin**

*Corresponding author*

e-mail: [alex.kolbin@mail.ru](mailto: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. Вербицкая Е.В. Доказательная медицина: основные понятия, принципы поиска и оценки информации: методическое пособие / Е. В. Вербицкая; под ред. А. С. Колбина. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017. — 36 с. [Verbitskaya EV. Dokazatel'naya medicina: osnovnye ponyatiya, principy poiska i ocenki informacii: metodicheskoe posobie / EV Verbitskaya; ed by AS Kolbin. SPb.: PPC PSPBGMU, 2017. (In Russ.)].
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.
3. Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-1602-5. [Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami / Ed by Belousov DYU, Zyryanova SK, Kolbina AS. 1-e izd. Moscow: Buki Vedi: Publishing House OKI, 2017. (In Russ.)].
4. Rethinking evidence in medicine. *Nat Med*. 2023 Jan;29(1):1. doi: 10.1038/s41591-022-02186-3.
5. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med*. 2023 Jan;29(1):49-58. doi: 10.1038/s41591-022-02160-z.
6. Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Jun;16(6):381-382. doi: 10.1038/nrd.2017.70.
7. Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>.
8. Бондарева И. Б. Адаптивный дизайн в клинических исследованиях: преимущества и риски. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):23-34. [Bondareva IB. Adaptive design in clinical trials: benefits and risks. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(3):23-34. (In Russ.)]. Accessed: Jun. 19, 2023. [Online]. Available: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/91/91>.
9. Park JH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019 Sep 18;20(1):572. doi: 10.1186/s13063-019-3664-1.
10. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(11):62-70. doi: 10.1056/NEJMra1510062.
11. Dickson D, Johnson J, Bergan R, et al. The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine. *Cell*. 2020 Jan 9;180(1):9-14. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.009.
12. Das S, Lo AW. Re-inventing drug development: A case study of the I-SPY 2 breast cancer clinical trials program. *Contemp Clin Trials*. 2017 Nov;62:168-174. doi: 10.1016/j.cct.2017.09.002.
13. Redman MW, Papadimitrakopoulou VA, Minichiello K, et al. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): a biomarker-driven master protocol. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1589-1601. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30475-7.
14. Subbiah V, Puzanov I, Blay JY, et al. Pan-Cancer Efficacy of Vemurafenib in BRAFV600-Mutant Non-Melanoma Cancers. *Cancer Discov*. 2020 May;10(5):657-663. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1265.
15. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):7-13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
16. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, Garralda E, Paz-Ares L, Garrido P, Nadal E, Vuky J, Lopes G, Kalemkerian GP, Bowles DW, Seetharam M, Chang J, Zhang H, Green J, Zalutskaya A, Schuler M, Fan Y, Curigliano G. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1640-1645. doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.
17. Normand ST. The RECOVERY Platform. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):757-758. doi: 10.1056/NEJMe2025674.
18. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1296-1308. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30444-7.
19. Gold S, Roig M, Miranda J, et al. Platform trials and the future of evaluating therapeutic behavioural interventions. *Nat Rev Psychol*. 2022;1(1):7-8. doi: 10.1038/s44159-021-00012-0.
20. Dickson D, Johnson J, Bergan R, Owens R, Subbiah V, Kurzrock R. Snapshot: Trial Types in Precision Medicine. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):208-208.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.032.
21. Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988 Sep 15;139(6):497-503.
22. Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1644-1652. doi: 10.1056/NEJMoa1813279.
23. Ochoa D, Karim M, Ghousaini M, et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Aug;21(8):551. doi: 10.1038/d41573-022-00120-3.
24. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Developing Common Terminology and Definitions. *JAMA*. 2016 Mar 15;315(11):1107-8. doi: 10.1001/jama.2016.2240.
25. Landers M, Dorsey R, Saria S. Digital Endpoints: Definition, Benefits, and Current Barriers in Accelerating Development and Adoption. *Digit Biomark*. 2021 Sep 13;5(3):216-223. doi: 10.1159/000517885.
26. Desai A, Subbiah V. COVID-19 Pandemic and Cancer Clinical Trial Pandemonium: Finding the Silver Lining. *J Immunother Precis Oncol*. 2020 Nov 16;4(2):64-66. doi: 10.36401/JIPO-20-X7.
27. Soenksen LR, Ma Y, Zeng C, et al. Integrated multimodal artificial intelligence framework for healthcare applications. *NPJ Digit Med*. 2022 Sep 20;5(1):149. doi: 10.1038/s41746-022-00689-4.
28. Holford N, Ma SC, Ploeger BA. Clinical trial simulation: a review. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;88(2):166-82. doi: 10.1038/clpt.2010.114.
29. Periodontal Market Size & Share Analysis — Industry Research Report — Growth Trends. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/virtual-clinical-trials-market> (accessed Jul. 21, 2023).
30. FDA-Guidance. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations, Guid. Ind. Investig. Other Stakeholders. 2021. Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations>.
31. Thomas KA, Kidziński Ł. Artificial intelligence can improve patients' experience in decentralized clinical trials. *Nat Med*. 2022 Dec;28(12):2462-2463. doi: 10.1038/s41591-022-02034-4.
32. Wong DR, Bhattacharya S, Butte AJ. Prototype of running clinical trials in an untrustworthy environment using blockchain. *Nat Commun*. 2019 Feb 22;10(1):917. doi: 10.1038/s41467-019-08874-y.
33. Семенов-Тян-Шанский В.Л., Бальцеревич А.С., Сазонова А.Н., и др. 10 лет успеха — школа мониторов клинических исследований «CRA University». *Ремедиум*. 2021;(1):4-8. [Semenov-Tyan-Shanskiy VL, Baltserovich AS, Sazonova AN. CRA University — School of Clinical Trial Monitors: 10 years of success. *Remedium*. 2021;(1):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.21518/1561-5936-2021-1-4-8.
34. Романов А.Н., Кондакова О.Н., Григорьев Ф.В., и др. Вычислительные методы и компьютерные технологии в разработке лекарственных средств. *Структура и динамика молекулярных систем*. 2008;2(4A):441-453. [Romanov AN, Kondakova ON, Grigoriev FV, et al. Vychislitel'nye metody i komp'yuternye tekhnologii v razrabotke lekarstvennyh sredstv. *Struktura i dinamika molekulyarnyh sistem*. 2008;2(4A):441-453. (In Russ.)]. [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/publication/230633896\\_Vychislitelnye\\_metody\\_i\\_komputernye\\_tekhnologii\\_v\\_razrabotke\\_lekarstvennyh\\_sredstv](https://www.researchgate.net/publication/230633896_Vychislitelnye_metody_i_komputernye_tekhnologii_v_razrabotke_lekarstvennyh_sredstv).
35. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями) [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 "Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv" (with amendments and additions) (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/12174909/> (accessed Aug. 24, 2022).
36. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (с изменениями и дополнениями). [Decree of the Government of the Russian Federation of 05.04.2022 N 593 "Ob osobennostyah obrashcheniya lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya v sluchae defekturnosti ili riska vozniknoveniya defekturnosti lekarstvennyh preparatov v svyazi s vvedeniem v odnos-

- henii Rossijskoj Federacii ogranichitel'nyh mer ekonomicheskogo haraktera" (with amendments and additions). (In Russ.)). <https://base.garant.ru/404458632/> (accessed Jul. 27, 2023).
37. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.05.2023 № 824 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 5 апреля 2022 г. № 593». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 27.05.2023 No. 824 "O vnesenii izmenenij v postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 5 aprelya 2022 g. № 593". (In Russ.)]. <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306050018?pageSize=100&index=1> (accessed Jul. 27, 2023).
38. FDA. Accelerated Approval Program FDA. 2022. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program> (accessed Jul. 27, 2023).
39. Langreth R, Rutherford F, Milton I, et al. Drug Companies Are Minting Billions on Unproven Treatments With FDA Shortcut. 2023. [Online]. Available: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2023-05-14/fda-fast-tracked-drugs-make-companies-billions-on-unproven-claims>.
40. Ramagopalan SV, Popat S, Gupta A, et al. Transportability of Overall Survival Estimates From US to Canadian Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Implications for Regulatory and Health Technology Assessment. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2239874. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.39874.
41. [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0127060/itia\\_24122014\\_doc.pdf](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0127060/itia_24122014_doc.pdf)
42. Cochrane A. (1972). Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust.
43. Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, et al. The "Efficacy-Effectiveness Gap": Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health*. 2016 Jan;19(1):75-81. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2938.
44. Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А.С. — М.: Издательство ОКИ, 2023. — 222 с. : ил. ISBN 978-5-907715-17-2. [Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki. Obnovlyonnye rekomendacii 2023 goda. / Ed by Kolbin AS. Moscow: Publishing House OKI, 2023. (In Russ.)].
45. Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the EEC Council No. 78 (ed. dated 03/17/2022) "O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i ekspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya". (In Russ.)]. Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err\\_18032022\\_36](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36).
46. ICH Reflection Paper. ICH Reflection paper on proposed international harmonisation of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of medicines. <https://www.ich.org>
47. Петров В.И., Толкачев Б.Е. Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):205-213. [Petrov VI, Tolkachev BE. Quantitative clinical pharmacology and patient-centered healthcare technologies: perspectives 2030. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):205-213. (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-205-213.
48. Сычёв Д.А. Переход к персонализированной медицине — приоритет научно-технологического развития России. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017;(1):3-4. [Sychev DA. Perekhod k personalizirovannoj medicine — prioritet nauchno-tehnologicheskogo razvitiya Rossii. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;(1):3-4. (In Russ.)].
49. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике. / под общей ред. А.Л. Хохлова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во ОКИ, 2021. — 792 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3406-7. [Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskih issledovanij: rukovodstvo dlya komitetov po etike. / Ed by AL Khokhlov. — 3rd ed., reprint. and additional. — Moscow: Publishing House OKI, 2021. (In Russ.)].

# Анализ результатов лечения больных множественной миеломой в условиях реальной клинической практики на примере одного гематологического центра

© Лучинин А. С., Минаева Н. В.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Несмотря на значительное улучшение терапевтических возможностей, у больных множественной миеломой (ММ) сохраняется волнообразное течение заболевания с периодами ремиссий и рецидивов, что требует назначения новых линий терапии. **Методы.** Мы проанализировали виды и результаты лечения, показатели отсева (ПО) — доля выбывших из программной терапии, а также рефрактерность к терапии на разных линиях у 447 пациентов с ММ в период с 2010 по 2022 гг. **Результаты.** Частота ПО составила 17% между 1-й и 2-й, 15% между 2-й и 3-й и 25% между 3-й и 4-й линиями терапии. Согласно многофакторному регрессионному анализу единственным значимым предиктором, увеличивающим риск отсева пациента по причине прогрессии или смерти, был высокий риск ММ. Частота рефрактерности к бортезомибу, леналидомиду или даратумумабу увеличивается с каждой новой прогрессией ММ. Доля пациентов с двойной рефрактерностью после 1-й, 2-й и 3-й линий терапии составила 6%, 26% и 53% соответственно, с тройной рефрактерностью после 3-й линии терапии — 54%. Наличие рефрактерности к бортезомибу или леналидомиду снижало шансы достижения очень хорошего частичного ответа или выше (ОХЧР+) в 2,6 раза. В целом частота общего ответа и ОХЧР+ уменьшалась с каждой новой линией терапии с 74% и 53% на 1-й линии до 25% и 15% на 4-й линии терапии. Медиана общей выживаемости (ОВ) во всей популяции равнялась 7,6 лет, ожидаемая 5-летняя ОВ — 67%, 10-летняя ОВ — 44%. Медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 20 мес. на 1-й линии терапии, 19 мес. на 2-й и 7 мес. на 3-й линии, а ожидаемая 5-летняя ВБП — 25%, 18% и 10% соответственно. **Выводы:** в связи с этим мы наблюдаем сохраняющуюся тенденцию в использовании цисплатин-содержащих схем химиотерапии «спасения», особенно у пациентов с агрессивным течением, включая экстрамедуллярные формы ММ. Эти пациенты могли бы стать кандидатами для терапии биспецифическими антителами и CAR T-клеточной терапии, но в России эти опции пока не доступны.

**Ключевые слова:** множественная миелома; общая выживаемость; выживаемость без прогрессирования; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; рефрактерность к терапии; показатель отсева

**Для цитирования:** Лучинин А. С., Минаева Н. В. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой в условиях реальной клинической практики на примере одного гематологического центра. *Качественная клиническая практика.* 2023;(3):29–37. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-29-37>

**Поступила:** 04 августа 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Real-world assessment of treatment multiple myeloma patients on the example of one hematology center

© Alexander S. Luchinin, Natalya V. Minaeva

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

**Abstract. Relevance.** Despite significant improvements in therapeutic options, patients with multiple myeloma (MM) experience a series of remissions and relapses requiring further lines of therapy, which requires the prescription of new lines of therapy. **Methods.** We analyzed the types and outcomes of treatment, attrition rates (AR) — the proportion of patients who dropped out of program therapy, and refractoriness to different lines of therapy (LOT) in 447 patients with MM between 2010 and 2022. **Results.** The AR was 17% between LOT-1 and LOT-2, 15% between LOT-2 and LOT-3, and 25% between LOT-3 and LOT-4. In multivariate regression analysis, only high MM risk significantly increased AR risk. Each new progression of MM increased the number of patients with refractory to bortezomib, lenalidomide, or daratumumab. After LOT-1, LOT-2, and LOT-3, 6%, 26%, and 53% of patients were double-refractory, respectively, and 54% were triple-refractory. Bortezomib- or lenalidomide-refractory patients had a 2.6-fold lower chance of achieving a very good partial response or better (VGPR+). From LOT-1 to LOT-4, the overall response rate and VGPR+ decreased from 74% and 53% to 25% and 15%, respectively. Overall survival (OS) in the entire population was 7.6 years, with an actuarial 5-year OS of 67% and a 10-year OS of 44%. The median of progression-free survival (PFS) was 20 months on LOT-1, 19 months on LOT-2, and 7 months on LOT-3, and the actuarial 5-year PFS was 25%, 18%, and 10%, respectively. **Conclusions:** In this regard, we observe a continuing trend in the use of cisplatin-containing "rescue" chemotherapy regimens, especially in patients with an aggressive course, including extramedullary forms of MM. These patients could be candidates for bispecific antibody therapy and CAR T-cell therapy, but these options are not yet available in Russia.

**Keywords:** multiple myeloma; overall survival; progression-free survival; autologous hematopoietic stem cell transplantation; refractoriness to therapy; attrition rate

**For citation:** Luchinin AS, Minaeva NV. Real-world assessment of treatment multiple myeloma patients on the example of one hematology center. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-29-37>

**Received:** August 04, 2023. **Accepted:** August 10, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ) — сложное по своей природе и гетерогенное по клиническому течению онкогематологическое заболевание, которое ежегодно диагностируется более чем у 180 000 человек в мире [1]. В рутинной клинической практике большинство пациентов с ММ получают несколько линий терапии до тех пор, пока заболевание не становится полностью рефрактерным и некурабельным [2].

В последние десятилетия для лечения ММ как на ранних стадиях, так и при рецидиве и рефрактерности, зарегистрированы много новых лекарственных препаратов, такие как ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела [3]. В связи с этим увеличивается количество линий терапий, а также число пациентов с двойной или тройной рефрактерностью, в том числе уже при первом или втором рецидиве. На сегодняшний день не существует чётких стандартов лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, у которых выявлена устойчивость к тому или иному препарату. Клинические руководства разных стран и экспертных сообществ часто содержат отличные друг от друга рекомендации по лечению, базируясь на собственном опыте и доступности зарегистрированных лекарств [3–5]. Например, в исследовании LocoMMotion показано, что новые препараты для лечения ММ становятся доступными в совершенно разное время в США и во многих странах Европы из-за различий в сроках их утверждения и процедурах возмещения расходов [6].

В связи с этими факторами в рутинной клинической практике присутствует высокий уровень свободы выбора большого числа терапевтических опций, назначение которых не противоречит национальным клиническим рекомендациям. Однако широкий профиль показаний и многообразие вариантов лечения приводит к выраженной гетерогенности терапевтического ландшафта, трудностям в анализе эффективности большого числа подходов и недостаточной оптимизации врачебных решений. В результате продолжительность

ответа на лечение, общая и беспрогрессивная выживаемость остаются неудовлетворительными, несмотря на успехи, достигнутые за последнее время в разных странах [7–9]. Таким образом, чтобы иметь реальное представление о том, какие изменения произошли за последние годы, и разрабатывать будущие стратегии терапии ММ, необходим анализ собственного опыта лечения больных в рутинной клинической практике.

Одной из важных метрик является так называемый «показатель отсева» — доля пациентов, прекративших или выбывших из программы лечения. Показатели отсева обычно измеряются и сообщаются в клинических исследованиях для оценки эффективности терапии. Более высокие показатели отсева свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов по разным причинам не может пройти полный курс лечения, например, из-за прогрессии заболевания, побочных эффектов, нарушения комплаентности и других причин [10].

Целью данного исследования являлась оценка разнообразия и эффективности терапии пациентов с ММ за последние 13 лет на примере одного гематологического центра с акцентом на показатели отсева и анализ рефрактерности к терапии с течением времени.

## Материалы и методы / Material and methods

Данное ретроспективное наблюдательное исследование описывает реальную популяцию пациентов с ММ, проходивших лечение в нашем центре в период с 2010 по 2022 гг. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ММ Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) [11].

В качестве исходов лечения оценивались частота общего ответа (ОО), частота очень хорошей ремиссии или выше (ОХЧР+), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и показатель отсева (ПО) — доля пациентов, не получивших последующую линию терапии, по любой причине несмотря на прогрессию заболевания [12].

Рефрактерность к терапии определялась как отсутствие минимум частичного ответа или прогрессия в течение 60 дней после окончания лечения, «двойная рефрактерность» — рефрактерность к иммуномодулятору и к ингибитору протеасом, «тройная рефрактерность» — рефрактерность к иммуномодулятору, к ингибитору протеасом и к анти-CD38 антителу. При расчёте частоты рефрактерности учитывали только тех пациентов, кто получил соответствующие лекарственные препараты в период своего заболевания к этапу оценки.

Данные собирались ретроспективно в специальной электронной базе данных. Размер выборки не рассчитывался, поскольку исследование носило наблюдательный характер, но количество данных, как и другие допущения учитывались в ходе проведения конкретного статистического анализа.

Категориальные переменные суммировались по числу наблюдений и процентам с расчётом скорректированного доверительного интервала по Вальду и сравнивались с помощью теста Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Зависимые от времени события (ВВП, ОВ) анализировали по методу Каплана-Мейера и сравнивали между группами с помощью теста Log-rank. Поиск факторов, влияющих на отношение шансов (ОШ) изучаемых событий, проводили с помощью однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа. Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio.

## Результаты / Results

### Характеристика популяции пациентов

Мы проанализировали данные 447 пациентов с ММ, лечившихся в период с 2010 по 2022 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон 32–88). Среди всех пациентов 283 (63%) были пригодны к трансплантации. Медиана периода наблюдения составила 29 мес. (диапазон 1–147).

### Анализ частоты ПО

Среди 447 пациентов, получивших первую линию терапии (ЛТ-1), 46 (10%) умерли, не дожив до второй линии терапии (ЛТ-2), у 220 (49%) возникла прогрессия, и они получили ЛТ-2. Третью линию терапии (ЛТ-3) получили 112 (25%), а до четвертой линии (ЛТ-4) дожили только 57 (13%) больных ММ. Значения ПО от ЛТ-2 до ЛТ-4 составили 17%, 15% и 25% соответственно (рис. 1).

Таблица 1  
Исходные характеристики пациентов с ММ,  
включённых в исследование

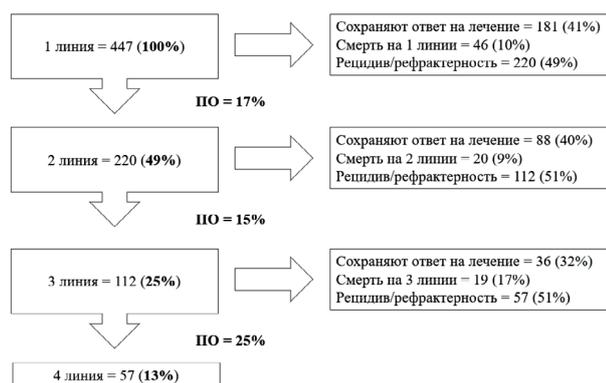
Table 1

### Baseline patients characteristics

Параметр / Characteristics	Значения / Value
Медиана возраста (Min-Max), годы	60 (32–88)
≤65 лет, n (%)	319 из 447 (71)
≤75 лет, n (%)	410 из 447 (92)
>75 лет, n (%)	37 из 447 (8)
Мужчины, n (%)	191 из 447 (43)
Миеломная нефропатия, n (%)	87 из 434 (20)
Высокий риск*, n (%)	64 из 371 (17)
DSS I стадия, n (%)	13 из 389 (3)
DSS II стадия, n (%)	151 из 389 (39)
DSS III стадия, n (%)	225 из 389 (58)
ISS I стадия, n (%)	49 из 144 (34)
ISS II стадия, n (%)	39 из 144 (27)
ISS III стадия, n (%)	56 из 144 (39)
R-ISS I стадия, n (%)	12 из 62 (19)
R-ISS II стадия, n (%)	26 из 62 (42)
R-ISS III стадия, n (%)	24 из 62 (39)
IgG миелома, n (%)	259 из 422 (61)
IgA миелома, n (%)	82 из 422 (19)
IgD миелома, n (%)	2 из 422 (<1)
IgE миелома, n (%)	1 из 422 (<1)
Миелома Бенс Джонса, n (%)	67 из 422 (16)
Несекретирующая миелома, n (%)	11 из 422 (3)
Выполнена аутоТГСК, n (%)	123 (28)
Медиана периода наблюдения (Min-Max), мес.	29 (1–147)

Примечания: DSS — система стадирования Durie-Salmon 1975 года; ISS — международная система стадирования 2005 года; R-ISS — пересмотренная система стадирования 2015 года; \* Высокий риск — цитогенетические нарушения высокого риска [t(4;14) / t(14;16) / t(14;20) / Del(17p) / TP53mut / Amp / Gain(1q) / Del(1p)] и/или плазмноклеточный лейкоз и/или экстрамедуллярная миелома.

Notes: DSS — Durie-Salmon staging system of 1975; ISS — international staging system of 2005; R-ISS — revised staging system of 2015; \* High risk — high-risk cytogenetic disorders [t(4;14) / t(14;16) / t(14;20) / Del(17p) / TP53mut / Amp / Gain(1q) / Del(1p)] and/or plasma cell leukemia and/or extramedullary myeloma.



**Рис. 1.** Блок-схема ПО на разных линиях терапии  
**Fig. 1.** Flow-chart of the study cohort with attrition rate

Основными причинами выбытия пациентов из программного лечения на любой линии терапии были смерть или прогрессирование ММ. При однофакторном анализе возраст, показатель «хрупкости» пациента и отсутствие аутоТГСК значимо ассоциировались с увеличением ПО после ЛТ-1, а наличие почечной недостаточности, недостижение ОХЧР+ и высокий риск ММ аналогичной взаимосвязи не показали. В то же время при многофакторном анализе единственным значимым фактором, ассоциирующимся с увеличением ПО после ЛТ-1, оказался высокий риск ММ (ОШ 2,22 [1,05–4,24]) (табл. 2).

Таблица 2

**Однофакторный и многофакторный анализ факторов риска для ПО после ЛТ-1**

Table 2

**Univariate and multivariate analyses for attrition rate after 1st line of therapy**

Фактор / Parameter	Однофакторный анализ, ОШ / Univariate analysis OR	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОШ / Multivariate analysis OR	<i>p</i>
Возраст	1,04	<0,001	-	
«Хрупкость»	2,94	0,001	-	
Почечная недостаточность	1,29	0,372	-	
Недостижение ОХЧР+	1,31	0,343	-	
Нет аутоТГСК	1,84	0,042	-	
Высокий риск	1,67	0,115	2,22	0,026

Примечания: ОШ — отношение шансов; *p* — уровень статистической значимости.  
Notes: ОШ — odds ratio; *p* is the level of statistical significance.

**Характеристика линий терапии**

В ЛТ-1 2, 3, 4 применяли 16, 29, 28 и 21 различную схему лечения соответственно, которые сгруппированы в таблице 3.

Частота использования разных терапевтических опций варьировала в зависимости от календарного периода, что связано с различной доступностью лекарственных препаратов в рутинной практике. Например, даратумумаб впервые применён в нашем центре для лечения пациента с ММ в качестве ЛТ-3 в сентябре 2018 года, а активно препарат стал использоваться только с 2020 года. Подробный анализ календарных изменений терапевтического ландшафта не входил в задачи текущего исследования.

Наиболее часто в качестве индукционной терапии 1 линии применялись схемы с бортезомибом (81,8%) (VCd — бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон; Vd — бортезомиб + дексаметазон и VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон). В ЛТ-2 преобладали опции на основе леналидомида (35%) (RCd — леналидомид + циклофосфан + дексаметазон, Rd — леналидомид + дексаметазон) и комбинации бортезомиба с леналидомидом (15,4%) (VRd — бортезомиб + леналидомид + дексаметазон). В ЛТ-3 увеличивается количество режимов лечения, включающих в себя даратумумаб (19,6%) и цисплатину (14,3%). В ЛТ-4 продолжают доминировать комбинации с даратумумабом (21%) и относительно высока частота использования опций с помалидомидом и цисплатиной (до 8,8%).

Таблица 3

## Режимы лечения и частота ответа на различных линиях терапии

Table 3

## Treatments and response rates across subsequent lines of therapy

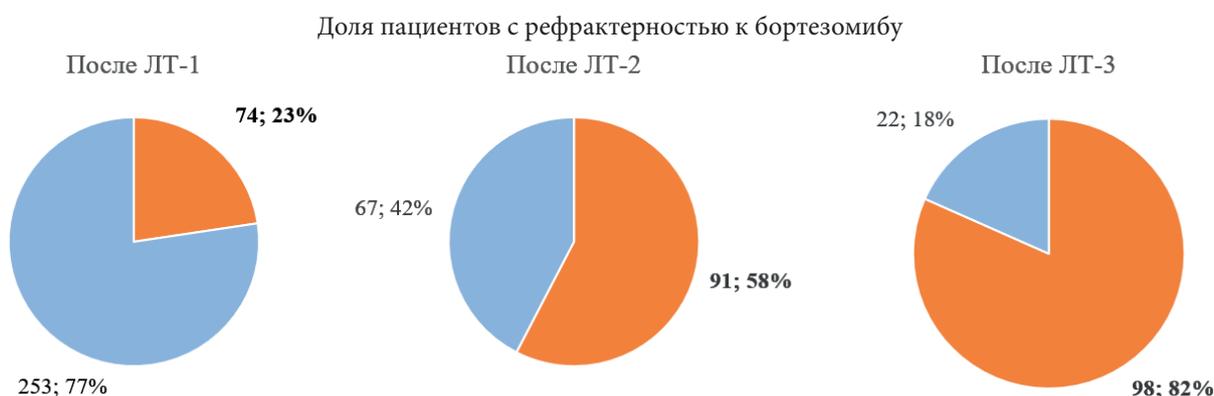
Линия терапии / Therapy line:	ЛТ-1 / LOT-1	ЛТ-2 / LOT-2	ЛТ-3 / LOT-3	ЛТ-4 / LOT-4
Число пациентов	447	220	112	57
<b>Режим терапии / Regimen, n (%)</b>				
Химиотерапия алкилирующими агентами*	38 (8,5)	6 (2,7)	10 (8,9)	5 (8,8)
Винкристин-Доксорубин-Дексаметазон	10 (2,2)	2 (0,9)	-	-
Терапия на основе бортезомиба	366 (81,8)	49 (22,3)	15 (13,4)	3 (5,3)
Терапия на основе леналидомида	5 (1,1)	77 (35)	17 (15,2)	6 (10,5)
Терапия на основе бортезомиба и леналидомида	20 (4,5)	34 (15,4)	6 (5,3)	5 (8,8)
Терапия на основе даратумумаба	4 (0,9)	11 (0,05)	22 (19,6)	12 (21)
Терапия на основе изатуксимаба	-	1 (0,4)	2 (1,8)	-
Терапия на основе иксазомиба	-	9 (4,1)	5 (4,5)	3 (5,3)
Терапия на основе карфилзомиба	2 (0,4)	19 (8,6)	10 (8,9)	4 (7)
Терапия на основе помалидомида	-	1 (0,4)	4 (3,6)	5 (8,8)
Терапия на основе элотузумаба	-	2 (0,9)	3 (2,7)	4 (7)
Белантамаб Мафодитин	-	-	-	1 (1,7)
Химиотерапия на основе цисплатины	3 (6,7)	9 (4,1)	16 (14,3)	5 (8,8)
Другое	1 (0,2)	-	2 (1,8)	4 (7)
аутоТГСК	123 (27,5)	35 (15,9)	18 (10,6)	
Поддерживающая терапия леналидомидом	61 (13,6)	48 (22)	10 (9)	3 (5)
Поддерживающая терапия бортезомибом	61 (13,6)	12 (5,4)	1 (0,9)	-
Поддерживающая терапия иксазомибом	6 (1,3)	2 (0,9)	1 (0,9)	-
Общий ответ, n (%)	213 из 288 (74)	86 из 135 (64)	27 из 66 (41)	10 из 40 (25)
ОХЧР+, n (%)	154 из 288 (53)	62 из 135 (46)	15 из 66 (23)	6 из 40 (15)

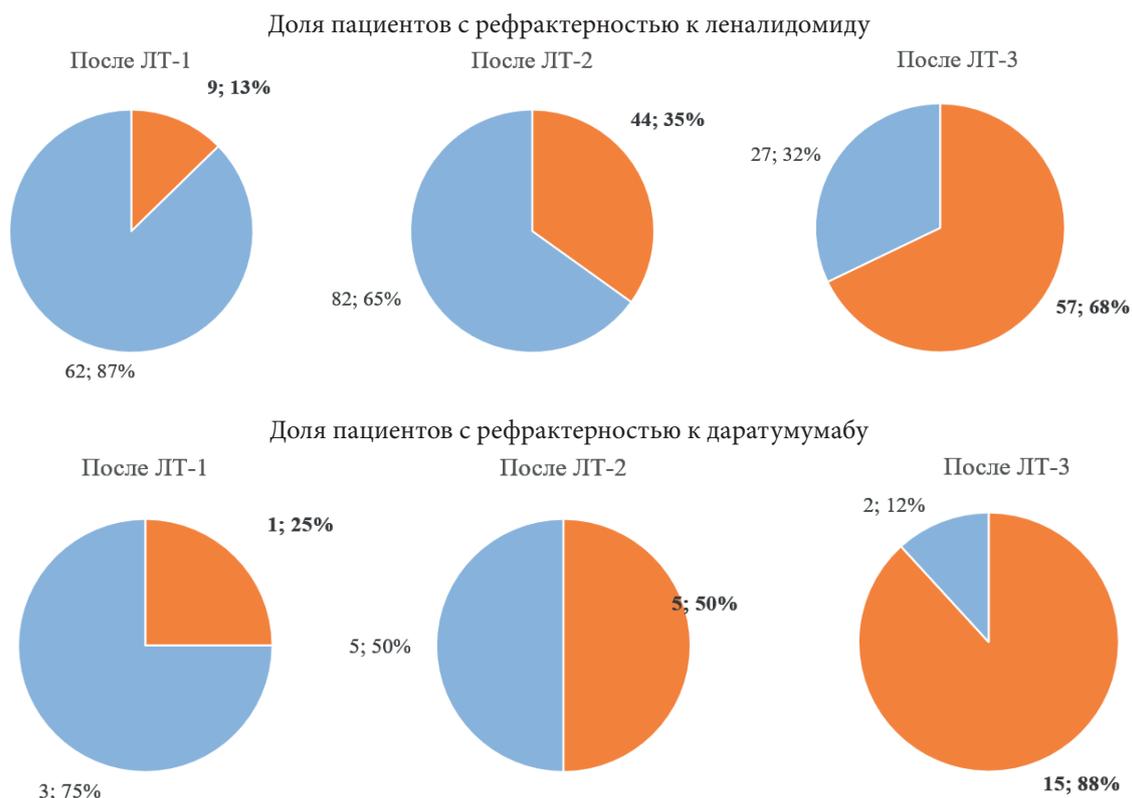
Примечание: \* — химиотерапия на основе таблетированного мелфалана в комбинации с гормонами или другими цитостатиками.

Note: \* — chemotherapy based on tablet melphalan in combination with hormones or other cytostatics.

**Анализ рефрактерности к терапии**

Мы сравнили частоту встречаемости рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду у больных ММ на разной линии терапии (рис. 2).





**Рис. 2.** Частота встречаемости рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду среди пациентов с ММ на разной линии терапии

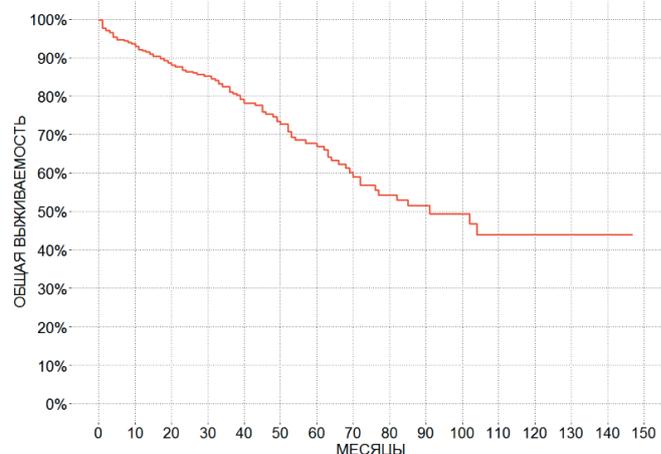
**Fig. 2.** The refractory rate to bortezomib and lenalidomide in patients with MM on different lines of therapy

Доля рефрактерных пациентов увеличивается по мере роста числа линий терапии. Так рефрактерность к бортезомибу составила 23%, 58% и 82% на ЛТ-1, ЛТ-2 и ЛТ-3 соответственно, рефрактерность к леналидомиду — 13%, 35%, 68% соответственно. Рефрактерность к даратумумабу после ЛТ-1 и ЛТ-2 следует оценивать с учётом небольшого числа пациентов, вероятнее всего она будет ниже при увеличении числа пролеченных больных. Двойную рефрактерность диагностировали у 6%, 26% и 53% пациентов после ЛТ-1, ЛТ-2 и ЛТ-3 соответственно. Тройную рефрактерность выявили у 7 из 13 (54%) пациентов после ЛТ-3. После ЛТ-1 и ЛТ-2 случаев тройной рефрактерности не зарегистрировали, вероятно, из-за редкого использования всех трёх групп препаратов у одного и того же пациента на протяжении первых двух линий лечения.

**Анализ эффективности терапии**

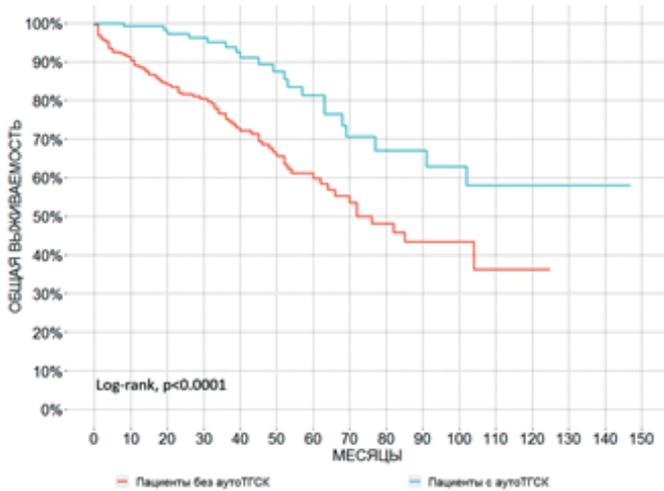
Наилучшие ответы, полученные при использовании различных схем лечения, применявшихся с ЛТ-1 по ЛТ-4, суммированы в таблице 3. Частота общего ответа на лечение и ОХЧР+ закономерно снижается по мере возрастания линии терапии с увеличением числа рефрактерных пациентов.

Медиана ОВ всех пациентов, включённых в исследование, составила 91 мес., ожидаемая 5-летняя ОВ — 67%, 10-летняя ОВ — 44% (рис. 3). Медиана ОВ пациентов, получивших аутоТГСК в ЛТ-1 не достигнута, не получивших аутоТГСК — 72 мес. Показатели ожидаемых значений 5-летней и 10-летней ОВ в этих группах равнялись 81%, 58% и 60%, 36% соответственно (рис. 4).



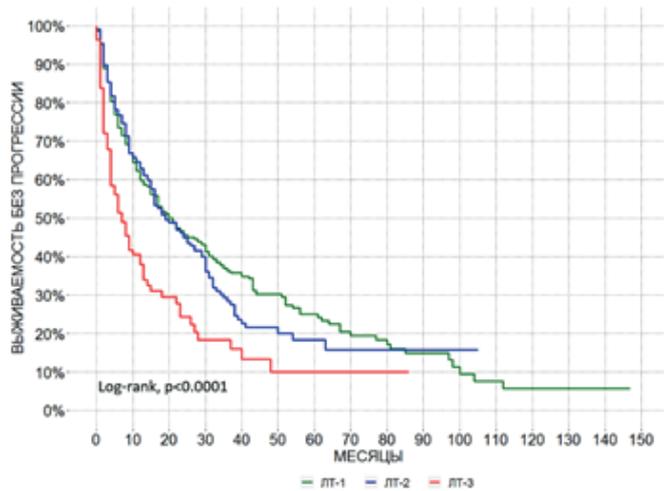
**Рис. 3.** Общая выживаемость больных множественной миеломой

**Fig. 3.** Overall survival in MM patients



**Рис. 4.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, получивших и не получивших аутоТГСК в ЛТ-1  
**Fig. 4.** Overall survival in MM patients at the 1st line of therapy eligible and ineligible for autologous stem cell transplantation

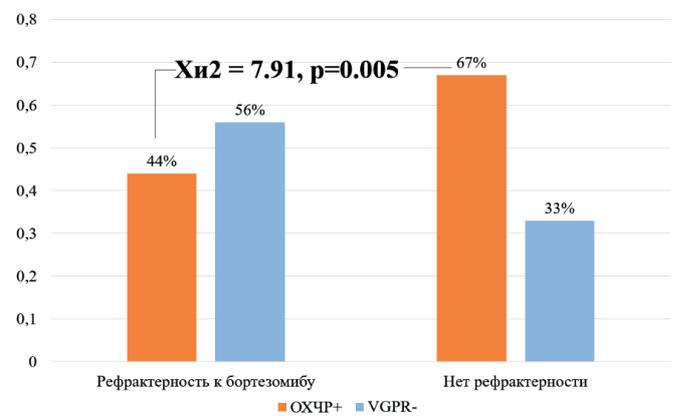
Медиана ВВП составила 20 мес. на ЛТ-1, 19 мес. на ЛТ-2 и 7 мес. на ЛТ-3, а ожидаемая 5-летняя ВВП — 25%, 18% и 10% соответственно (рис. 5). Схожие значения ВВП на ЛТ-1 и ЛТ-2 объясняются применением схожей по своей эффективности терапии (табл. 3). Кроме того, у 16% пациентов на ЛТ-2 выполнялась аутоТГСК и так же активно, как на ЛТ-1, использовалась поддерживающая терапия.



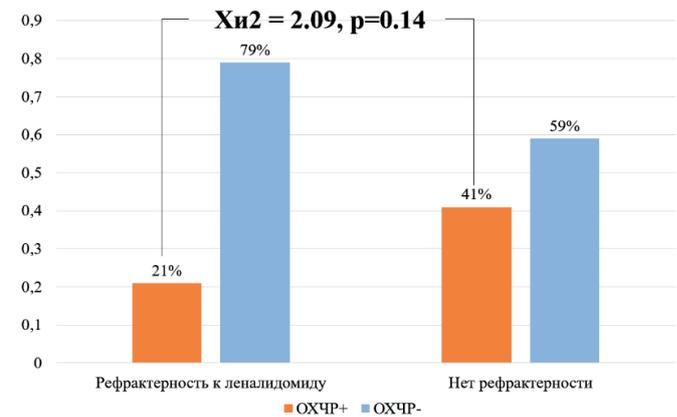
**Рис. 5.** ВВП больных множественной миеломой в зависимости от линии терапии  
**Fig. 5.** Progressive-free survival in MM patients depends on line of therapy

Эффективность терапии зависела от наличия рефрактерности к получаемым ранее лекарственным препаратам. В частности, у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и без, частота ОХЧР+ на ЛТ-2 составила 44 и 67% соответственно (рис. 6).

По данным однофакторного регрессионного анализа наличие рефрактерности к бортезомибу снижает шансы достижения ОХЧР+ на ЛТ-2 в 2,6 раза ( $\beta = -0,9563; p=0,0033$ ). Частота ОХЧР+ на ЛТ-3 у пациентов с рефрактерностью и без- к леналидомиду составила 21% против 41% соответственно (рис. 7). По данным однофакторного регрессионного анализа наличие рефрактерности к леналидомиду также снижает шансы достижения ОХЧР+ на ЛТ-3 в 2,6 раза ( $\beta = -0,96; p=0,0943$ ). Отсутствие статистической значимости возможно обусловлено низкой мощностью теста = 0,39 из-за небольшого размера выборки, что повышает вероятность ошибки II рода до 61%.



**Рис. 6.** Частота ОХЧР+ у пациентов с ММ на ЛТ-2  
**Fig. 6.** VGPR+ rate in MM patients on 2nd line of therapy



**Рис. 7.** Частота ОХЧР+ у пациентов с множественной миеломой на ЛТ-3  
**Fig. 7.** VGPR+ rate in MM patients on 3rd line of therapy

### Обсуждение / Discussion

Естественное течение ММ характеризуется чередованием фаз ремиссии и рецидива, которые с каждым разом становятся всё более короткими. По результатам проведённого анализа данных ре-

альной клинической практики можно утверждать, что в настоящее время более 50% пациентов с ММ, которым выполнили аутоТГСК в 1 линии терапии, могут жить более 10 лет, что согласуется с данными других исследователей [7, 9, 13–15]. Ожидаемая 5-летняя ОВ во всей популяции пациентов с ММ за последние 12 лет составила 67%, что несколько выше, чем 60% по данным Национального института онкологии США за период с 2013 по 2019 гг. [Myeloma — Cancer Stat Facts: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>].

Ретроспективные исследования, ранее проведённые в Европе и в России, показывают большую неоднородность в отношении схем лечения, обусловленную местными клиническими рекомендациями в отдельных странах или ограничениями в возмещении расходов на лечение [14, 16–19]. Учитывая такую крайнюю неоднородность реальной клинической практики, мы приняли решение о целесообразности и полезности анализа собственного опыта лечения больных ММ на протяжении длительного периода времени.

Проведённый анализ показал прогрессирующее снижение доли пациентов, достигающих последующих линий лечения. Так ПО составил 17% между ЛТ-1 и ЛТ-2, 15% между ЛТ-2 и ЛТ-3 и 25% между ЛТ-3 и ЛТ-4. В итоге ЛТ-4 достигают только 13% от изначального числа больных с ММ. Об увеличении ПО с каждой последующей линией терапии сообщается и в других исследованиях [12, 13, 20]. В то же время значения ПО в нашем анализе в общей группе пациентов были несколько ниже, что может быть обусловлено большим числом цензурированных наблюдений, в частности иногородних пациентов, которые выпали из-под наблюдения раньше, чем достигли прогрессии и/или новой линии терапии. Этот феномен ещё называется «систематическая ошибка выжившего», который присущ наблюдательным исследованиям [21].

Актуальной проблемой сегодня является рефрактерность к терапии, ограничивающей дальнейшие возможности лечения. В нашем исследовании мы обнаружили, что после ЛТ-1 23% и 13% пациентов были рефрактерны к бортезомибу и леналидомиду соответственно из общего числа больных, получивших данные лекарственные препараты на этапе индукции ремиссии или в поддерживающей терапии. После ЛТ-2 эти показатели увеличились до 58% и 35%, а после ЛТ-3 — до 82% и 68%. Данные результаты сужают круг доступных терапевтических оп-

ций. На ЛТ-3 и ЛТ-4 увеличивается частота использования даратумумаба и помалидомида, однако рефрактерность к анти-CD38 антителам также остаётся высокой — до 50 (24–76)% после ЛТ-2 и до 88 (64–98)% после ЛТ-3. В то же время полученные значения имеют большой доверительный интервал из-за малого размера выборки, поэтому истинная частота рефрактерности к даратумумабу может быть ниже. В целом с учётом отрицательной динамики в виде увеличения числа рефрактерных больных с каждой последующей линией терапии целесообразным видится использование максимально эффективных комбинаций современных лекарственных препаратов как можно раньше.

Особую группу представляют собой пациенты с двойной рефрактерностью, частота встречаемости которой также имеет тенденцию к увеличению с 6% после ЛТ-1 до 53% после ЛТ-3. При таком профиле пациента с ММ согласно последней версии Российских клинических рекомендаций доступны несколько терапевтических опций: монотерапия Даратумумабом, Даратумумаб + Карфилзомиб + Дексаметазон, Изатуксимаб + Карфилзомиб + Дексаметазон, Изатуксимаб + Помалидомид + Дексаметазон, Элотузумаб + Помалидомид + Дексаметазон, Помалидомид + Дексаметазон, Карфилзомиб + Дексаметазон. Низкий процент пациентов с двойной рефрактерностью после ЛТ-1 может быть связан с пока ещё редким использованием комбинации бортезомиба и леналидомида в 1 линии терапии (у 5% больных). В случае тройной рефрактерности, которую диагностировали у 54% больных после ЛТ-3, ранее получивших все три группы лекарственных препаратов (бортезомиб, леналидомид и даратумумаб) число доступных и одобренных современных терапевтических опций сокращается вдвое. Отчасти в связи с этим мы наблюдаем сохраняющуюся тенденцию в использовании цисплатин-содержащих схем химиотерапии «спасения», особенно у пациентов с агрессивным течением, включая экстрамедуллярные формы ММ. Эти пациенты могли бы стать кандидатами для терапии биспецифическими антителами и CAR T-клеточной терапии, но в России эти опции пока не доступны.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Отсутствует.

**Conflict of interest.** Absence of conflict of interest.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лучинин Александр Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: glivec@mail.ru

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

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

Минаева Наталья Викторовна

e-mail: mnvgem@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

к. м. н. ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Luchinin

Corresponding author

e-mail: glivec@mail.ru

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

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

Natalya V. Minaeva

e-mail: mnvgem@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

PhD, Cand. Sci. Med., KRIHBT, Kirov, Russian Federation

## Список литературы / References

- Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist*. 2020;25(9):e1406–e1413. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141.
- Dima D, Ullah F, Mazzoni S, et al. Management of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma in the Era of Advanced Therapies: Evidence-Based Recommendations for Routine Clinical Practice. *Cancers*. 2023;15(7):2160. doi: 10.3390/cancers15072160.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590. Epub 2022 May 23.
- Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. [Chinese consensus on minimal residual disease detection and interpretation of patients with chronic lymphocytic leukemia (2023)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2023 Mar 14;44(3):182-187. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.03.002.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
- Thorsteinsdottir S, Dickman PW, Landgren O, et al. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):e412-e415. doi: 10.3324/haematol.2017.183475.
- Eisfeld C, Kajüter H, Möller L, et al. Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany. *BMC Cancer*. 2023 Apr 6;23(1):317. doi: 10.1186/s12885-023-10787-5.
- Turesson I, Björkholm M, Blimark CH, et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol*. 2018 Apr 20;103(4):308-315. doi: 10.1111/ejh.13083.
- Benda MA, Ulmer H, Weger R, et al. Attrition Rates in Multiple Myeloma Treatment under Real World Conditions-An Analysis from the Austrian Myeloma Registry (AMR). *Cancers*. 2023;15(3):962. doi:10.3390/cancers15030962.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- McCurdy A, Mian H, LeBlanc R, et al. Redefining attrition in multiple myeloma (MM): a Canadian Myeloma Research Group (CMRG) analysis. *Blood Cancer J*. 2023 Jul 20;13(1):111. doi: 10.1038/s41408-023-00883-x.
- More S, Corvatta L, Manieri MV, et al. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre. *Br J Haematol*. 2023 May;201(3):432-442. doi: 10.1111/bjh.18658.
- Moore KLF, Turesson I, Genell A, et al. Improved survival in myeloma patients—a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*. 2023 Jun 1;108(6):1640-1651. doi: 10.3324/haematol.2021.280424.
- Lopez-Muñoz N, Hernández-Ibarburu G, Alonso R, et al. Large-scale real-life analysis of survival and usage of therapies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 19;16(1):76. doi: 10.1186/s13045-023-01474-w. Erratum in: *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 25;16(1):81.
- Mohty M, Knauf W, Romanus D, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in non-transplant newly diagnosed multiple Myeloma in France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *Eur J Haematol*. 2020 Sep;105(3):308-325. doi: 10.1111/ejh.13439.
- Weisel K, Wadlund AO, Gungor G, et al. Real-world study on adoption of standard-of-care for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients between 2017 and 2020/2021 across France, Germany, Spain, and Italy. *Eur J Haematol*. 2022 Oct;109(4):388-397. doi: 10.1111/ejh.13821.
- Есенина ТВ, Федорова НА, Мишкурова КМ, и др. Лечение множественной миеломы в реальной клинической практике. *Амурский медицинский журнал*. 2017;18(2):33-36. [Yesenina TV, Fedorova NA, Mishkurova KM, et al. Treatment of multiple myeloma in real clinical practice. *Amur Medical Journal*. 2017;18(2):33-36. (In Russ.)]. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.33-36.
- Птушкин В.В., Кунст М.А., Митина Т.А., и др. Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT). *Терапевтический архив*. 2022;94(7):827-835. [Ptushkin VV, Kunst MA, Mitina TA, et al. Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT). *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):827-835. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201718.
- Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020 Nov 10;20(1):1087. doi: 10.1186/s12885-020-07503-y.
- Yadav K, Lewis RJ. Immortal Time Bias in Observational Studies. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):686-687. doi: 10.1001/jama.2020.9151.

# Клинические и иммунологические характеристики хронической обструктивной болезни лёгких с частыми обострениями в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

© Котляров С. Н., Сучков И. А., Урясьев О. М.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

**Аннотация.** Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) часто сочетается с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), среди которых важное место занимает облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК). **Целью** исследования была оценка клинико-функциональных и иммунологических характеристик ХОБЛ с фенотипом частых обострений в сочетании с ОААНК. **Материалы и методы.** В исследование были включены 4 группы пациентов с ХОБЛ: 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, 20 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями без АССЗ, 20 пациентов с редкими обострениями и ОААНК и 20 пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК. В качестве сравнения оценивались данные у 20 здоровых лиц из группы контроля. Оценивались клинические данные и данные спирометрии. Проведён анализ общеклинических лабораторных данных, а также иммунологических маркеров (интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли (TNF) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотке крови. **Результаты:** были установлены более высокие значения IL-1 $\beta$  и TNF в КВВ и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и ОААНК по сравнению с пациентами с ХОБЛ без АССЗ ( $p < 0,05$ ) и здоровыми лицами группы контроля ( $p < 0,001$ ). Высокая частота обострений ХОБЛ усиливает клинико-иммунологические характеристики тяжести заболевания как без АССЗ, так и при сопутствующем ОААНК. **Выводы.** ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК характеризуется большей выраженностью локального и системного воспаления, чему соответствует повышение маркеров воспаления в КВВ и сыворотке крови.

**Ключевые слова:** ХОБЛ; облитерирующий атеросклероз; воспаление; коморбидность; интерлейкин-1 бета; фактор некроза опухоли

**Для цитирования:** Котляров С. Н., Сучков И. А., Урясьев О. М. Клинические и иммунологические характеристики хронической обструктивной болезни лёгких с частыми обострениями в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):38–43. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-38-43>

**Поступила:** 29 июля 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Clinical and immunological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations associated with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries

© Stanislav N. Kotlyarov, Igor A. Suchkov, Oleg M. Uryasev  
FSBEI HE RязSMU MOH Russia, Ryazan, Russian Federation

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often associated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), of which obliterating atherosclerosis of lower limb arteries or peripheral arterial disease (PAD) is an important component. **The aim** of the study was to evaluate the clinical, functional and immunological characteristics of COPD with the phenotype of frequent exacerbations in combination with PAD. **Materials and methods.** Four groups of COPD patients were included: 20 COPD patients with infrequent exacerbations without ASCVD, 20 COPD patients with frequent exacerbations without ASCVD, 20 patients with frequent exacerbations and PAD, and 20 COPD patients with a phenotype of frequent exacerbations and PAD. Data from 20 healthy controls were analysed for comparison. Clinical and spirometric data were evaluated. General clinical laboratory data and immunological markers (interleukin 1 beta (IL1b) and tumor necrosis factor (TNF) in exhaled breath condensate (EBC) and serum were analysed. **Results.** Higher levels of IL1b and TNF in EBC and serum were found in patients with COPD and PAD compared to COPD patients without ASCVD ( $p < 0.05$ ) and healthy controls ( $p < 0.001$ ). The high prevalence of COPD exacerbates the clinical and immunological characteristics of disease severity both without ASCVD and with concomitant PAD. **Conclusions.** COPD with the phenotype of frequent exacerbations and PAD is characterized by greater severity of local and systemic inflammation, which corresponds to increased inflammatory markers in EBC and serum.

**Keywords:** COPD; PAD; atherosclerosis; inflammation; comorbidity; interleukin-1 beta; tumor necrosis factor

**For citation:** Kotlyarov SN, Suchkov IA, Uryasyev OM. Clinical and immunological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations associated with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-38-43>

**Received:** July 04, 2023. **Accepted:** August 10, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одним из наиболее значимых респираторных заболеваний, которое вносит весомый вклад в структуру заболеваемости и смертности населения [1, 2]. Развитие ХОБЛ связывается с длительным курением и воздействием вдыхаемых твёрдых частиц [1, 3]. При этом курение считается одним из важнейших этиологических факторов и для некоторых других болезней, например атеросклероза. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются глобальной проблемой современной медицины, что обусловлено их влиянием на показатели обращений за медицинской помощью, временной и стойкой нетрудоспособности и смертности [4, 5]. Важно отметить, что ХОБЛ и атеросклероз часто встречаются у одних больных, что значительно усугубляет характер течения заболеваний и прогноз.

Растущее число доказательств усиливает понимание того, что ХОБЛ и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) встречаются не каким-то случайным образом, а могут быть связаны патогенетически. Действительно, системное воспаление и окислительный стресс являются частыми объектами исследований при ХОБЛ и атеросклерозе, что подтверждает участие этих механизмов в патогенезе обоих заболеваний [6, 7]. Эти данные усиливаются сведениями о важной роли частоты обострений ХОБЛ в прогрессировании заболевания и сердечно-сосудистой коморбидности [8, 9].

Важно отметить, что облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) всё ещё недооценивается терапевтами по сравнению с коронарным атеросклерозом или атеросклерозом мозговых артерий. Это может быть связано с недостаточным вниманием к проблеме самих пациентов, которые относительно поздно обращают внимание на клинические проявления ОААНК, вплоть до развития клинически выраженных далеко зашедших стадий [10]. В этих ситуациях арсенал терапевтических средств может быть недостаточен для помощи всем больным, что дополнительно усиливает тяжесть клинического состояния пациентов с ХОБЛ. При этом было показано, что ХОБЛ предрасполагает к большему риску развития ОААНК [11, 12]. Это может быть связано с наличием системного воспаления при ХОБЛ, которое ухудшается при частых обострениях.

Таким образом, проблема коморбидного течения ХОБЛ и ОААНК является междисциплинарной про-

блемой, ключи к решению которой всё ещё не доступны клиницистам. В этой связи целью настоящего исследования являлась оценка клинико-функциональных и иммунологических характеристик ХОБЛ в сочетании с ОААНК.

## Материалы и методы / Materials and methods

В исследование были включены 4 группы пациентов с ХОБЛ: 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями, 20 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями, 20 пациентов с ХОБЛ с редкими обострениями и ОААНК и 20 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК. В качестве сравнения оценивались данные у 20 здоровых лиц из группы контроля.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании анамнестических сведений, клинических данных и результатов спирометрии в соответствии с критериями GOLD (Global Initiative for chronic obstructive lung disease). Спирометрия проводилась на спирометре MIR SPIROLAB I. Учитывались постбронходилатационные данные, на основании которых рассчитывались должные значения  $ОФВ_1$  и индекс Тиффно с учётом пола, возраста, роста и этнических данных. Тяжесть одышки оценивалась с помощью модифицированной шкалы mMRC (Modified Medical Research Council). Для оценки характера течения ХОБЛ рассчитывался индекс BODE, который учитывает индекс массы тела, степень бронхиальной обструкции, тяжесть одышки и толерантность к физической нагрузке, оцениваемой с помощью 6-минутного шагового теста. Индекс BODE рассматривается в качестве важного маркера негативного течения и прогноза ХОБЛ. Коморбидность ХОБЛ оценивалась с помощью индекса коморбидности Charlson. При вычислении индекса коморбидности Charlson учитывается возраст и наличие соматических заболеваний. При распределении пациентов на группы учитывалась частота обострений.

Диагноз ОААНК устанавливался в соответствии с клиническими и лабораторными данными, такими как данные липидного спектра, а также результатами ультразвукового исследования артерий нижних конечностей. Тяжесть течения ОААНК у пациентов в текущем исследовании соответствовала стадии IIb по Покровскому-Фонтейну.

Иммунологические маркеры (интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли (TNF)) оценивались в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови методом ИФА. Конденсат выдыхаемого воздуха был получен с помощью коллектора R-tube (Respiratory Research, США).

## Статистическая обработка данных / Statistical data processing

Полученные в ходе проведения исследования данные обрабатывались с помощью инструментов MedCalc 20.104 и R (v. 4.0.2). Данные приведены в виде среднего значения и его 95% доверительно-го интервала. Категориальные данные сравнивали между подгруппами с использованием хи-квадратного теста, а непрерывные переменные с использованием t-теста Стьюдента или U-теста Манна-Уитни, анализа дисперсии (ANOVA) или ANOVA Крускала-Уоллиса после оценки критериев использования параметрических тестов. Статистически значимыми считались различия, удовлетворяющие критерию  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

Пациенты, включённые в исследование, имели различия в клинико-демографических данных (табл. 1). Возраст пациентов и стаж курения (индекс пачек-лет) не имел статистически значимых различий в группах сравнения. При этом средние значения ОФВ<sub>1</sub> в процентах от должных значений были наименьшими в группе ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК и составили 44,21 (95% ДИ 38,28; 50,15), тогда как в группе ХОБЛ без АССЗ с редкими обострениями 68,66 (95% ДИ 62,06; 75,26), а в группе здоровых 98,58 (95% ДИ 97,82; 99,34). Различия во всех группах были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Этим данным соответствовало усиление степени тяжести ХОБЛ и выраженность одышки в группах сравнения (табл. 1).

Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование

Таблица 1

Clinical and demographic data of patients included in the study

Table 1

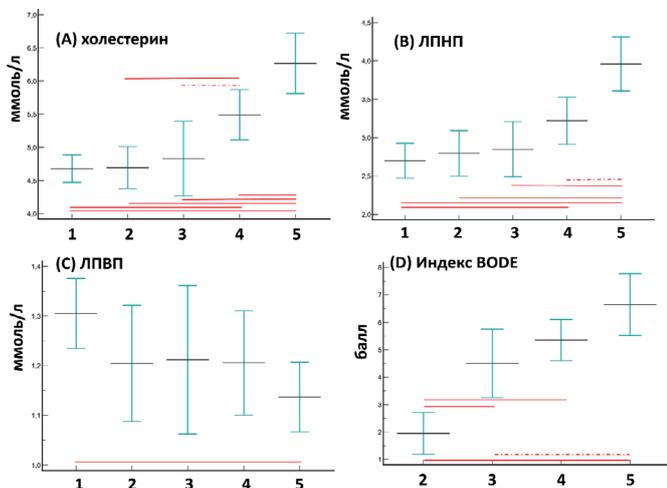
Показатель	Контроль (n=20)	ХОБЛ с редкими обостр. (n=20)	ХОБЛ с частыми обостр. (n=20)	ХОБЛ с ОААНК и редкими обостр. (n=20)	ХОБЛ с ОААНК и частыми обостр. (n=20)	p
Возраст, лет	62,85 (95% ДИ 61,6; 64,1)	59,85; 95% CI [55,49; 64,21]	60,55, 95% CI [57,21; 63,89]	62,4, 95% CI [59,55; 65,25]	63,9, 95% CI [61,54; 66,26]	$p > 0,05$
Стаж курения, пачек-лет	0	34,65; 95% CI [29,9; 39,4]	35,1; 95% CI [30,82; 39,38]	39,3, 95% CI [35,61; 42,99]	39,2, 95% CI [35,4; 43]	$p > 0,05$
ОФВ <sub>1</sub> , % от должных	98,58; 95% CI [97,82; 99,34]	68,66; 95% CI [62,06; 75,26]	47,42; 95% CI [39,22; 55,62]	45,67; 95% CI [38,56; 52,77]	44,21; 95% CI [38,28; 50,15]	$p^{1,2-5} < 0,001$ $p^{2,3} < 0,01$ $p^{2,4} < 0,001$ $p^{2,5} < 0,001$
Стадия ХОБЛ	нет	1,85; 95% CI [1,62; 2,08]	2,85, 95% CI [2,54; 3,16]	2,85; 95% CI [2,68; 3,02]	3; 95% CI [2,66; 3,34]	$p^{2,3} < 0,01$ $p^{2,5} < 0,001$
Частота обостр. ХОБЛ в год	нет	1,02; 95% CI [0,91; 1,14]	3,0; 95% CI [3; 3]	0,95; 95% CI [0,85; 1,05]	3,1; 95% CI [2,96; 3,24]	$p^{2,3} < 0,001$ $p^{4,5} < 0,001$
Одышка, MRC	0,65; 95% CI [0,27; 1,03]	2,05; 95% CI [1,73; 2,37]	2,75; 95% CI [2,35; 3,15]	2,75; 95% CI [2,54; 2,96]	3,15; 95% CI [2,77; 3,53]	$p^{1,2-5} < 0,001$ $p^{2,3} < 0,001$ $p^{2,4} < 0,001$ $p^{2,5} < 0,001$
Индекс Charlson	0,9; 95% CI [0,11; 1,69]	4,63; 95% CI [4,11; 5,14]		7,2; 95% CI [6,61; 7,79]		$p^{1,2-3} < 0,001$ $p^{2,3} < 0,001$

Было также установлено, что в группах пациентов с ХОБЛ и ОААНК был выше индекс коморбидности Charlson в сравнении с группой ХОБЛ без АССЗ. Таким образом, коморбидное течение ХОБЛ в сочетании с ОААНК характеризуется большей тяжестью и выраженностью симптомов. При этом высокой частоте обострений ХОБЛ также соответствуют более тяжёлое течение ХОБЛ (см. табл. 1, рис. 1D). Из рисунка 1D следует, что пациенты с ХОБЛ без АССЗ

имели более низкий индекс BODE по сравнению с группами ХОБЛ в сочетании с ОААНК и ХОБЛ с частыми обострениями. Эти данные усиливают понимание значимости коморбидного течения и высокой частоты обострений на характер течения и вероятный прогноз ХОБЛ.

Дальнейший анализ показал, что у пациентов с ХОБЛ и ОААНК отмечаются наиболее высокие уровни общего холестерина и ЛПНП по

сравнению с группой пациентов с ХОБЛ без АССЗ и контрольной группой (рис. 1А-В). При этом уровни ЛПВП показали статистически значимые различия между группой ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК и контрольной группой (рис. 1С).



**Рис. 1.** Уровни холестерина (А), ЛПНП (В) и ЛПВП (С) и BODE (D) в группах сравнения  
**Fig. 1.** Cholesterol (A), LDL (B) and HDL (C) and BODE (D) levels in comparison groups

*Примечания:* 1 — группа здоровых; 2 — группа ХОБЛ без АССЗ с редкими обострениями; 3 — группа ХОБЛ без АССЗ с частыми обострениями; 4 — группа ХОБЛ с редкими обострениями и ОААНК; 5 — группа ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК; Статистическая значимость различий между группами показаны с помощью красных линий, где сплошная линия  $p < 0,001$  и прерывистая линия  $p < 0,05$ .

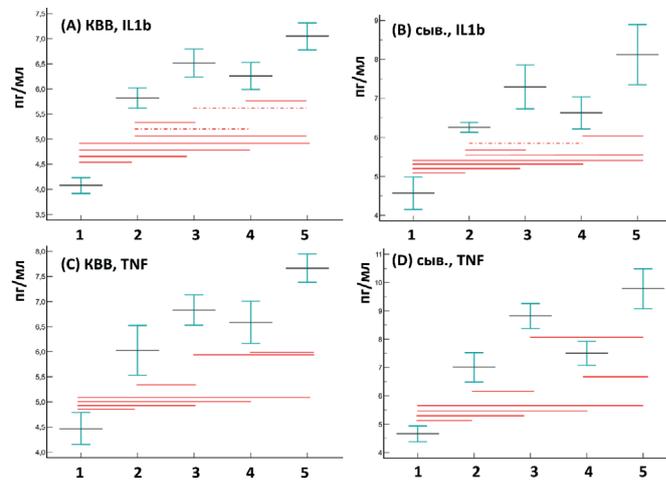
*Notes:* 1 — healthy group; 2 — COPD group without ASCVD with rare exacerbations; 3 — COPD group without ASCVD with frequent exacerbations; 4 — COPD group with rare exacerbations and PAD; 5 — COPD group with frequent exacerbations and PAD; Statistical significance of differences between groups are shown using red lines, where a solid the line is  $p < 0,001$  and the discontinuous line is  $p < 0,05$ .

Кроме того, у пациентов ХОБЛ и ОААНК были обнаружены более высокие уровни глюкозы капиллярной крови — 5,92; 95% CI [5,5; 6,35] ммоль/л, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше уровней у пациентов с ХОБЛ без АССЗ (5,32; 95% CI [5; 5,64]) и группы контроля (4,43; 95% CI [4,01; 4,85]).

Дальнейший анализ показал различные уровни IL-1 $\beta$  и TNF в КВВ и сыворотке крови в группах сравнения (рис. 2). При этом у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК были обнаружены самые высокие показатели уровней IL-1 $\beta$  и TNF в КВВ в сравнении с другими группами (рис. 2). Эти данные подтверждают сведения о роли локального воспаления при ХОБЛ и особенно при ХОБЛ с частыми обострениями.

Анализ сывороточных уровней маркеров воспаления также показал наличие более высоких уровней IL-1 $\beta$  и TNF у пациентов с ХОБЛ по сравнению

с группой контроля ( $p < 0,001$ ). В то же время у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК также обнаруживались самые высокие значения сывороточных уровней IL-1 $\beta$  и TNF в сравнении с другими группами (рис. 2).



**Рис. 2.** Значения: уровней IL-1 $\beta$  в КВВ (А), уровней IL-1 $\beta$  в сыворотке крови (В), уровней TNF в КВВ (С) и уровней TNF в сыворотке крови (D) в группах сравнения  
**Fig. 2.** Values of IL-1 $\beta$  levels in EBC (A), IL-1 $\beta$  levels in blood serum (B), TNF levels in EBC (C) and TNF levels in blood serum (D) in comparison groups

*Примечания:* 1 — группа здоровых; 2 — группа ХОБЛ без АССЗ с редкими обострениями; 3 — группа ХОБЛ без АССЗ с частыми обострениями; 4 — группа ХОБЛ с редкими обострениями и ОААНК; 5 — группа ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК; Статистическая значимость различий между группами показаны с помощью красных линий, где сплошная линия  $p < 0,001$  и прерывистая линия  $p < 0,05$ .

*Notes:* 1 — healthy group; 2 — COPD group without ASCVD with rare exacerbations; 3 — COPD group without ASCVD with frequent exacerbations; 4 — COPD group with rare exacerbations and PAD; 5 — COPD group with frequent exacerbations and PAD; Statistical significance of differences between groups are shown using red lines, where a solid the line is  $p < 0,001$  and the discontinuous line is  $p < 0,05$ .

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ХОБЛ имеет различную выраженность воспаления в зависимости от характера течения, включающего наличие ОААНК и частоту обострений. При этом больные ХОБЛ в сочетании с ОААНК характеризовались неблагоприятной мультифакторной коморбидностью.

## Обсуждение / Discussion

В настоящем исследовании нами была проведена оценка клиничко-функциональных и иммунологических характеристик ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с ОААНК. В исследование были включены пять групп сравнения: пациенты с ХОБЛ с редкими обострениями без АССЗ, пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями без АССЗ, пациенты с ХОБЛ

с редкими обострениями и ОААНК, пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК, а также группа здоровых лиц.

Проводилась оценка анамнестических сведений и клинико-функциональных характеристик течения ХОБЛ, таких как стаж курения, частота обострений, выраженность симптомов, индекс BODE, индекс коморбидности Charlson, функция внешнего дыхания, общеклинические лабораторные данные и липидный спектр и уровни IL-1 $\beta$  и TNF в сыворотке крови и КВВ. КВВ получался с помощью коллекторов R-tube (Respiratory Research, США), определение уровней IL-1 $\beta$  и TNF осуществлялось с помощью ИФА. Эти данные позволили оценить выраженность локального и системного воспаления при гетерогенном течении ХОБЛ.

Было установлено, что пациенты ХОБЛ и ОААНК характеризовались большей выраженностью локального и системного воспаления, особенно в группе ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК. У этой группы больных были обнаружены более высокие уровни маркеров воспаления, таких как уровни IL-1 $\beta$  и TNF в КВВ и сыворотке крови. Эти пациенты характеризовались наиболее тяжёлым клиническим течением, которому соответствовали высокие значения индекса коморбидности Charlson, индекса BODE и тяжести одышки.

Известно, что ХОБЛ является заболеванием, имеющим гетерогенное течение, которое характеризуется различиями в частоте и тяжести обострений, выраженности симптомов и коморбидности [13]. АССЗ являются наиболее значимыми коморбидными заболеваниями для ХОБЛ, что связано с общностью некоторых звеньев патогенеза, таких как системное воспаление [7].

Растущее число данных подтверждает значимость КВВ в оценке маркеров течения заболеваний лёгких. КВВ представляет собой конденсированную влагу из выдыхаемого воздуха, которая содержит большое количество растворённых органических и неорганических веществ, в том числе различных иммунологических маркеров. IL-1 $\beta$  хорошо известен по своей роли в качестве провоспалительного цитокина [14]. IL-1 $\beta$  вовлечён в патогенез различных заболеваний, в том числе ХОБЛ и атеросклероза, а его уровни являются маркером активности ряда заболеваний. TNF является известным цитокином врождённой иммунной системы. Его уровни связаны с активностью воспаления в различных органах [15]. Кроме того, уровни TNF хорошо коррелируют с физической слабостью, что позволило некоторым авторам называть его «кахексином». Кахексия является важным прогностическим фактором при ХОБЛ. Известно, что физическая слабость и снижение массы тела, преимущественно за счёт атрофии скелетных мышц, считается негативным фактором прогноза.

Таким образом, ХОБЛ имеет гетерогенное течение, связанное с частотой обострений и наличием ОААНК. При этом выраженность локального и системного воспаления связаны с характером течения ХОБЛ, что может использоваться в оценке течения заболевания.

## Ограничения исследования / Limitations of the study

Текущее исследование имеет некоторые ограничения, включая небольшую выборку пациентов.

## Заключение / Conclusion

Коморбидное течение ХОБЛ и ОААНК ассоциируется с более тяжёлым течением, которому соответствуют высокие уровни иммунологических маркеров локального и системного воспаления, причём частота обострений ХОБЛ вносит значительный вклад в тяжесть этих характеристик.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Участие авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Котляров С. Н.* — обработка данных, написание текста статьи; *Сучков И. А.* — редактирование текста статьи, *Урясьев О. М.* — редактирование текста статьи.

**Participation of authors.** The authors declare that they meet the ICMJE international criteria for authorship. All authors have made a significant contribution to the writing of the article and have read and approved the final version of the article before publication. *Kotlyarov SN* — data processing, writing the text of the article; *Suchkov IA* — editing the text of the article; *Uryasev OM* — editing the text of the article.

**Финансирование.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №7 от 07.06.2020). Одобрение и процеду-

ру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the local ethical committee of Ryazan State

Medical University (protocol № 7 from 07.06.2020). Approval and procedure for the protocol was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Котляров Станислав Николаевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: SKMR1@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>

SPIN-код: 3341-9391

к. м. н., доцент, зав. кафедрой сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

**Сучков Игорь Александрович**

e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

SPIN-код: 6473-8662

д. м. н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

**Урясьев Олег Михайлович**

e-mail: uryasev08@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

SPIN-код: 7903-4609

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Stanislav N. Kotlyarov**

*Corresponding author*

e-mail: SKMR1@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>

SPIN code: 3341-9391

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor, Head of the Department of Nursing FSBEI HE RyazSMU MOH Russia, Ryazan, Russian Federation

**Igor A. Suchkov**

e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

SPIN code: 6473-8662

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics FSBEI HE RyazSMU MOH Russia, Ryazan, Russian Federation

**Oleg M. Uryasev**

e-mail: uryasev08@ya.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

SPIN code: 7903-4609

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor VY Garmash FSBEI HE RyazSMU MOH Russia, Ryazan, Russian Federation

## Список литературы / References

1. Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1706-1717. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
2. Park SC, Kim DW, Park EC, Shin CS, Rhee CK, Kang YA, Kim YS. Mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study. *Korean J Intern Med*. 2019 Nov;34(6):1272-1278. doi: 10.3904/kjim.2017.428.
3. Kotaki K, Ikeda H, Fukuda T, et al. Trends in the prevalence of COPD in elderly individuals in an air-polluted city in Japan: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Apr 3;14:791-798. doi: 10.2147/COPD.S189372.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А., и др. Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021;29(2):251-256. [Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA, et al. Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):251-256. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ65383
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274-82. [Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274-82. (In Russ.)]. doi:10.23888/HMJ201972274-282
6. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Mar 31;136(6):405-423. doi: 10.1042/CS20210835.
7. Kotlyarov S. Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Concepts*. 2022 Feb 21;13(1):34-54. doi: 10.1515/bmc-2022-0001.
8. Søyseth V, Kononova N, Neukamm A, et al. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Aug;8(1):e000997. doi: 10.1136/bmjresp-2021-000997.
9. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2353-61. doi: 10.1001/jama.2013.5732.
10. Pecci R, De La Fuente Aguado J, et al. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol*. 2012 Oct;31(5):444-53.
11. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res*. 2018 Dec 21;4(4):00086-2018. doi: 10.1183/23120541.00086-2018.
12. Liao KM, Kuo LT, Lu HY. Increased risk of peripheral arterial occlusive diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jul 4;14:1455-1464. doi: 10.2147/COPD.S202029.
13. Barrecheguren M, Miravittles M. COPD heterogeneity: implications for management. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Mar 17;11:14. doi: 10.1186/s40248-016-0053-4.
14. Ghelli F, Panizzolo M, Garzaro G, et al. Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9820. doi: 10.3390/ijms23179820.
15. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016 Jun 7;37(22):1723-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.

# Фармакотерапия глаукомы с точки зрения доказательной медицины

© Федоров В. Н.<sup>1</sup>, Вдовиченко В. П.<sup>2</sup>, Корсаков М. К.<sup>3</sup>, Страхов В. В.<sup>1</sup>,  
Попова А. А.<sup>3</sup>, Хохлов А. Л.<sup>1</sup>, Сулейманов С. Ш.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup> — Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup> — Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

<sup>4</sup> — Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

**Аннотация.** Глаукома — заболевание, связанное с повышением внутриглазного давления (ВГД). Из фармакологических средств для лечения глаукомы различают препараты первой (наиболее эффективны и безопасны) и второй линии лечения. К первой линии лечения относятся аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы. Используемые в настоящее время аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост, тафлупрост и травопрост) являются аналогами PG F<sub>2α</sub>, осуществляющие своё действие через стимуляцию рецепторов FP. Их отличает оптимальное соотношение эффективности и риска побочного действия. Они удобны для пациента, т. к. для лечебного действия достаточно назначения 1 раз в день. Вследствие этого лечение глаукомы рационально начинать с одного из препаратов данной группы. С точки зрения фармакоэкономики наиболее доступным препаратом простагландинов является латанопрост, который в целом столь же эффективен, как и другие аналоги простагландинов. β-адреноблокаторы снижают продукцию ВГЖ, образование которой контролируется β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторами. Поэтому неселективные β-блокаторы (тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол) имеют фармакодинамическое преимущество перед селективными антагонистами β<sub>1</sub>-адренорецепторов (бетаксолол). Проведённые клинические исследования β-блокаторов показали, что, учитывая стоимость, эффективность и безопасность, тимолол оказался наиболее предпочтителен в терапии глаукомы. При наличии медицинских противопоказаний к применению препаратов первой линии или для усиления их эффективности используются α<sub>2</sub>-адреномиметики (апраклонидин и бримонидин), ингибиторы карбоангидразы (как правило, местного действия: дорзоламид и бринзоламид), M-холиномиметики (пилокарпин, карбахол и эхотиофат), а также ингибиторы Rho-киназы (рипасудил).

**Ключевые слова:** внутриглазное давление; глаукома открытоугольная; глаукома закрытоугольная; аналоги простагландинов; бета-адреноблокаторы; альфа-2 адреномиметики; ингибиторы карбоангидразы

**Для цитирования:** Федоров В. Н., Вдовиченко В. П., Корсаков М. К., Страхов В. В., Попова А. А., Хохлов А. Л., Сулейманов С. Ш. Фармакотерапия глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):44–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-44-54>

**Поступила:** 14 июня 2023 г. **Принята:** 22 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Pharmacotherapy of glaucoma in terms of evidence-based medicine

© Vladimir N. Fedorov<sup>1</sup>, Vladimir P. Vdovichenko<sup>2</sup>, Michael K. Korsakov<sup>3</sup>, Vladimir V. Strakhov<sup>1</sup>, Anastasia A. Popova<sup>3</sup>,  
Alexander L. Khokhlov<sup>1</sup>, Salavat S. Suleymanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> — Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>3</sup> — M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>4</sup> — Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

**Abstract.** Glaucoma is a disease associated with increased intraocular pressure (IOP). Of the pharmacological agents for treating glaucoma, there are drugs of the first (most effective and safe) and second-line treatment. First-line treatment includes prostaglandin analogs and beta-blockers. The currently used prostaglandin analogs (latanoprost, bimatoprost, tafluprost and travoprost) are PG F<sub>2α</sub> analogs that act through stimulation of FP receptors. They are distinguished by the optimal ratio of effectiveness and risk of side effects. They are convenient for the patient because for the therapeutic effect, it is enough to prescribe 1 time per day. As a result, it is rational to start the treatment of glaucoma with a drug in this group. In terms of pharmacoeconomics, the most affordable prostaglandin drug is latanoprost, which is generally as effective as other prostaglandin analogs. β-adrenergic blockers reduce the production of intraocular fluid, the formation of which is controlled by β<sub>1</sub>- and β<sub>2</sub>-adrenergic receptors. Therefore, non-selective β-blockers (timolol, levobunolol, metipranolol, and carteolol) have a pharmacodynamic advantage over selective β<sub>1</sub>-adrenergic antagonists (betaxolol). Conducted clinical studies of β-blockers have shown that given the cost, efficacy and safety, timolol was the most preferable treatment for glaucoma. In the presence of medical contraindications to the use of

first-line drugs or to enhance their effectiveness,  $\alpha_2$ -agonists (apraclonidine and brimonidine), carbonic anhydrase inhibitors (usually local action: dorzolamide and brinzolamide), M-cholinomimetics (pilocarpine, carbachol and echothiopate), and also Rho-kinase inhibitors (ripasudil)

**Keywords:** intraocular pressure; glaucoma open-angle; glaucoma closed-angle; prostaglandin analogs; beta-blockers; alpha-2 adrenomimetics; carbonic anhydrase inhibitors

**For citation:** Fedorov VN, Vdovichenko VP, Korsakov MK, Strakhov VV, Popova AA, Khokhlov AI, Suleymanov SS. Pharmacotherapy of glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-44-54>

**Received:** June 14, 2023. **Accepted:** June 22, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Глаукома — заболевание, связанное с повышением внутриглазного давления (ВГД). Без лечения повышенное ВГД приводит к повреждению сетчатки и зрительного нерва с ограничением полей зрения и в конечном итоге к слепоте [1, 2]. Глобальная распространённость глаукомы среди населения в возрасте 40–80 лет составляет 3,54% [3]. В Российской Федерации официальная заболеваемость глаукомой составляет 0,91 на 1000 взрослого населения, что практически вдвое меньше предполагаемых расчётных показателей. Распространённость первичной инвалидности вследствие глаукомы составляет 0,35 на 1000 взрослого населения, причём у 80,9% больных диагностируется открытоугольная глаукома [1].

Различают два основных типа глаукомы: открытоугольная и закрытоугольная (или узкоугольная) [1, 2]. Закрытоугольная форма связана с неглубокой передней камерой, в которой расширенная радужка может перекрывать дренажный путь оттока под углом между роговицей и цилиарным телом [1]. Эта форма связана с резким и болезненным повышением ВГД, которое необходимо в экстренном порядке контролировать с помощью лекарств или предотвращать хирургическим удалением части радужки (иридэктомия) [1].

На долю открытоугольной глаукомы приходится от 72,3 до 96,1% всех форм глауком. Она является хроническим заболеванием, и лечение в основном носит фармакологический характер [1, 4, 5].

Ведущий симптом заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД). Внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме повышается медленно и постепенно по мере нарастания сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ). В начальный период повышение ВГД носит непостоянный характер, затем становится стойким.

Поскольку ВГД зависит от соотношения между двумя процессами — продукцией внутриглазной жидкости и её оттоком из глазного яблока, то направ-

ление терапии открытоугольной глаукомы заключается в двух направлениях: 1) уменьшение секреции внутриглазной жидкости; 2) усиление её оттока [1, 4, 5]. Ранняя диагностика и эффективное лечение способны замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить необратимый распад зрительных функций [4].

Из **фармакологических средств** для лечения глаукомы различают препараты первой (наиболее эффективны и безопасны) и второй линии лечения. К первой линии лечения относятся аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы.

**Аналоги простагландинов.** Простагландины — это небольшие молекулы, образующиеся в организме из арахидоновой кислоты, которые играют роль во множестве биологических процессов, включая воспаление, модуляцию боли, аллергию и формирование костей и многое другое [13]. Используемые в настоящее время аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост, тафлупрост и травопрост) являются аналогами PG F<sub>2α</sub>, осуществляющие своё действие через стимуляцию рецепторов FP [13]. В настоящее время продолжают исследования и других рецепторов простагландинов с использованием таких соединений, как сулпростон (синтетический аналог простагландина E<sub>2</sub>, стимулирующий главным образом EP<sub>3</sub>-рецепторы) или илопрост (синтетический аналог простагландина IP<sub>2</sub>, стимулирующий IP-рецепторы) [13].

От прочих противоглаукомных средств аналоги простагландинов отличаются оптимальным соотношением эффективности (высокая) и риска побочного действия (низкий). Кроме того, они удобны для пациента, т. к. для лечебного действия достаточно назначения 1 раз в день [1, 5, 9–12]. Вследствие этого лечение глаукомы рационально начинать с одного из препаратов данной группы [5].

С точки зрения фармакоэкономики и «кошелька» больного человека наиболее доступным препаратом простагландинов является латанопрост — пролекарство на основе сложного эфира простагландина (PG) F<sub>2α</sub> [13, 14]. Он лучше всасывается, чем исходное

соединение, через роговицу, а максимальная концентрация активного лекарственного средства находится в водянистой влаге через 1–2 часа после местного введения (15–30 нг/мл). Снижение ВГД, наблюдаемое при применении латанопроста, начинается через 3–4 часа, достигает максимума через 8–12 часов и сохраняется не менее 24 часов [15]. Метаболизм препарата происходит в основном в печени.

Латанопрост (0,005%) был очень хорошо изучен в ходе клинических испытаний и метаанализов, которые показали, что он в целом столь же эффективен, как и другие аналоги простагландинов (биматопрост, травопрост и тафлупрост). Так, один из крупных мета-анализов включал 411 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, получавших в течение 12 недель латанопрост, биматопрост или травопрост [16]. Среднее снижение ВГД составило  $8,6 \pm 0,3$  мм рт. ст. с латанопростом,  $8,7 \pm 0,3$  мм рт. ст. с биматопростом и  $8,0 \pm 0,3$  мм рт. ст. при использовании травопроста. Между всеми тремя препаратами не наблюдалось значительных различий в снижении ВГД утром, в полдень, 16:00 и 20:00 или в изменениях средних суточных уровней ВГД. Исследование с участием 48 пациентов с открытоугольной глаукомой также не выявило статистически значимых различий между латанопростом и биматопростом в снижении ВГД в 8:00, 10:00, 13:00, 16:00, 20:00, 23:00 и 3:00 через 8 недель [17].

Двойное слепое перекрёстное исследование, в котором определялись циркадные изменения ВГД у 44 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией выявило, что через 1 месяц латанопрост, биматопрост и травопрост были одинаково эффективны в снижении ВГД без существенных различий между ними [18]. В другом двойном слепом исследовании (64 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией) в любой временной точке, измеренной на 14-й или 29-й день тоже не было обнаружено статистически значимых различий в снижении ВГД между латанопростом (20–31%) и биматопростом (26–34%) [19].

В перекрёстном исследовании оценивалось снижение ВГД у 54 пациентов с закрытоугольной глаукомой, получавших латанопрост или биматопрост в течение 6 недель. В конце лечения среднее значение ВГД снизилось на  $8,4 \pm 3,8$  мм рт. ст., без существенных различий между группами [20].

Два более старых мета-анализа, каждый из которых включал более 1000 пациентов, также не выявили статистически значимых различий в эффективности снижения ВГД между латанопростом и биматопростом или травопростом [34, 35].

Применение травопроста, биматопроста и латанопроста у 69 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией способствовало уменьшению центральной толщины роговицы ( $p < 0,001$ ) после среднего периода наблюдения в течение 17 месяцев [25–27]. Результаты лечения латанопростом ( $-14,95 \pm 5,04$  мкм), биматопростом ( $-17,00 \pm 6,23$  мкм) и травопростом ( $-15,73 \pm 3,25$  мкм) не отличались статистически [27].

И, наконец, сравнение латанопроста с тафлупростом в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III, включавшем в себя 533 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, тоже не выявило различий в их эффективности в снижении ВГД [29]. Оба вещества существенно снизили ВГД: через 24 месяца после приёма латанопроста оно снизилось на 7,7 мм рт. ст., а при приёме тафлупроста — на 7,1 мм рт. ст. Эффект латанопроста был несколько больше, однако то, что тафлупрост не уступает ему в снижении суточного ВГД было показано с помощью дисперсионного анализа и с помощью анализа ковариации (верхние пределы 95% доверительных интервалов 1,38 и 1,52 соответственно). Предел не меньшей эффективности составлял 1,5 мм рт. ст. [29]. Однако заслуживает внимания, что при этом 18 пациентов прекратили приём тафлупроста из-за его недостаточной эффективности, что значительно больше (3 пациента), чем в группе латанопроста [29]. Ещё один мета-анализ, сравнивающий эффективность тафлупроста и латанопроста также дал заключение о сопоставимом действии на снижение ВГД при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [36].

Однако следует также отметить, что в некоторых исследованиях латанопрост уступал по эффективности иным производным простагландина. Так, исследование с участием 232 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией показало, что биматопрост более значительно снижает ВГД, чем латанопрост в полдень ( $p = 0,021$ ), однако не в 8 часов утра (основной параметр эффективности), 16 или 20 часов после 3 месяцев лечения [21]. В 7-недельном двойном слепом перекрёстном исследовании с участием 44 пациентов с открытоугольной глаукомой биматопрост был значительно эффективнее латанопроста в отношении суточной кривой ВГД только в 18:00 ( $p = 0,008$ ), но не в остальные сроки исследования [22]. В трёхмесячном двойном слепом исследовании с участием 60 пациентов с глаукомой нормального давления среднее 24-часовое ВГД также было ниже ( $p = 0,01$ ) при приёме биматопроста ( $16,7 \pm 2,4$  мм рт. ст.), чем латанопроста ( $17,3 \pm 2,8$  мм рт. ст.). Значительные межгрупповые различия в среднем сниже-

нии ВГД в пользу биматопроста наблюдались в 8:00 ( $p \leq 0,033$ ), но не в полдень или 16:00 [23]. И, наконец, 6-месячное исследование с участием 269 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией показало, что биматопрост более эффективен, чем латанопрост, в снижении ВГД во всех временных точках ( $p < 0,004$ ) [24]. Несмотря на это, в настоящее время сложился консенсус в том, что статистически значимых различий между различными представителями простагландинов нет [5, 14, 34].

Таким образом, большинство мета-анализов и клинических исследований, проведённых для оценки сравнительной эффективности различных производных простагландинов, показали, что они примерно равны по клинической эффективности в лечении глаукомы. В то же время латанопрост имеет хорошие краткосрочные и долгосрочные профили безопасности и переносимости [14]. Как и другие простагландины, он не обладает системным действием, но может вызывать побочные эффекты со стороны глаз, такие как гиперемия конъюнктивы, пигментация радужной оболочки глаза, периокулярной кожи, гипертрихоз, а также раздражение глаз [14]. Латанопрост переносится значительно лучше, чем биматопрост или травопрост [16, 21, 22, 24, 32, 37–39]. Тафлупрост и латанопрост не отличались по частоте ощущения инородного тела, раздражения глаз, боли в глазах, гиперпигментации радужной оболочки, сухости глаз и зуда в глазах, однако тафлупрост хуже переносился пациентами из-за большей частоты гиперемии конъюнктивы [36]. Пациенты, получавшие латанопрост, лучше соблюдают режим приёма и продолжают терапию дольше, чем пациенты, получающие другие препараты лечения глаукомы [40–42]. Недавно был разработан улучшенный состав латанопроста без консерванта бензалкония хлорида. Он так же эффективен, как и обычный латанопрост, имеет меньшую частоту возникновения гиперемии и может храниться при комнатной температуре [43, 44].

Таким образом, латанопрост, возможно, имеет наилучшее соотношение эффективности и переносимости среди аналогов простагландинов, доступных для лечения глаукомы, и поэтому обладает достаточно хорошей комплаентностью [14].

**$\beta$ -адреноблокаторы.** К препаратам первого ряда относятся также  $\beta$ -адреноблокаторы, которые занимают второе место по значению в лечении глаукомы [5].

Секреция ВГЖ эпителием цилиарного тела стимулируется ц-АМФ, которая продуцируется клетками радужки.  $\beta$ -адреноблокаторы, препятствуя активации G-белка, связанного с адренорецептором, на-

рушают возможность активировать аденилатциклазу, что снижает степень образования ц-АМФ [5]. В структурах радужки продукция ВГЖ на 75–90% контролируется  $\beta_2$ -адренорецепторами и в значительно меньшей степени  $\beta_1$ -адренорецепторами.

Поскольку неселективные  $\beta$ -блокаторы (тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол) связываются с обоими подтипами рецепторов ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ), то они имеют фармакодинамическое преимущество перед селективными антагонистами  $\beta_1$ -адренорецепторов (бетаксолол). Однако у селективных антагонистов  $\beta_1$ -адренорецепторов имеется преимущество в безопасности приёма — они реже вызывают затруднение дыхания из-за блокады лёгочных  $\beta_2$ -адренорецепторов [5].

Бета-адреноблокаторы в практике лечения глаукомы появились около 40 лет назад. Их терапевтическая эффективность при глаукоме и безопасность для больных была достаточно полно изучена в клинических исследованиях последних двух десятилетий XX века [45–47]. Основным выводом из данных исследований заключался в том, что тимолол, левобунолол, метипранолол и картеолол обладают сходной эффективностью в отношении снижения ВГД при глаукоме. Из них метипранолол наиболее доступен по стоимости лечения, но обладает наибольшей частотой побочных эффектов (жжение в глазах, покалывание и гранулематозный передний увеит). Контроль ВГД с помощью бетаксолола не всегда был таким хорошим, как с помощью тимолола; однако бетаксолол имеет некоторые преимущества перед тимололом и другими бета-адреноблокаторами для местного применения с точки зрения системных побочных эффектов. В то же время приём бетаксолола связан с более высокой частотой местных глазных побочных реакций, чем у тимолола [47]. Проведённые исследования также показали, что учитывая стоимость, эффективность и безопасность бета-блокаторов, тимолол из них оказался наиболее предпочтителен в терапии глаукомы [45, 46].

Большинство клинических исследований посвящены сравнительному изучению тимолола с аналогами простагландинов и ингибиторами карбангидразы.

Так, сравнивался 0,005% латанопрост (один раз в день) и 0,5% тимолола малеат (два раза в день) в качестве основной терапии у 30 пациентов с хронической первичной закрытоугольной глаукомой после лазерной иридотомии [48]. Снижение ВГД было больше у пациентов, принимавших латанопрост ( $p < 0,001$ ). В общей сложности 72% пациентов, принимавших латанопрост, и 43%, принимавших тимолол,

добились снижения ВГД более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем. Был сделан вывод, что достигнуто большее среднее и пиковое снижение ВГД при использовании 0,005% латанопроста один раз в день по сравнению с 0,5% тимолола два раза в день [48]. Сходные результаты получены в рандомизированном двойном слепом многоцентровом 12-недельном исследовании, включавшем 275 пациентов с односторонней или двусторонней хронической закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ), которые лечились латанопростом или тимололом [49]. Средние изменения от исходного уровня суточного ВГД в течение 12 недель составили -8,2 мм рт. ст. и -5,2 мм рт. ст. для пациентов, получавших латанопрост и тимолол соответственно (разница: -3,0 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Оба препарата хорошо переносились [49].

Эффективность и безопасность латанопроста по сравнению с тимололом изучалась также и у детей с глаукомой [50]. В этом проспективном рандомизированном двойном слепом 12-недельном многоцентровом исследовании участвовало 137 пациентов (12–18 лет,  $n=48$ ; 3–12 лет,  $n=55$ ; младше 3 лет,  $n=34$ ). Стратифицированные по возрасту, диагнозу и уровню ВГД дети были рандомизированы (1:1) на носитель латанопроста в 8 утра и латанопрост 0,005% в 8 вечера или тимолол 0,5% (0,25% для лиц в возрасте <3 лет) два раза в день (8 утра, 8 вечера). Среднее снижение ВГД для латанопроста и тимолола на 12 неделе составило 7,2 и 5,7 мм рт. ст. соответственно, с разницей в 1,5 мм рт. ст. (95% ДИ, от -0,8 до 3,7;  $p=0,21$ ). Частота достижения целевого результата составила 60% для латанопроста и 52% для тимолола ( $p=0,33$ ). Таким образом, латанопрост 0,005% и тимолол обеспечивали клинически значимое снижение ВГД у педиатрических пациентов. При этом они имели благоприятные профили безопасности в течение этого 3-месячного испытания [50].

В двойном слепом проспективном перекрёстном клиническом сравнительном исследовании 36 пациентам с первичной открытоугольной глаукомой с неконтролируемым ВГД, несмотря на лечение латанопростом, применяемым один раз в день, дважды в день вводили тимолол и дорзоламид [51]. Последовательность лечения была рандомизирована. При добавлении к латанопросту и дорзоламид, и тимолол значительно снижали ВГД на циркадной кривой ( $p < 0,05$ ). Дорзоламид снижал исходные значения ВГД в каждый момент времени. Тимолол также снижал исходные значения ВГД во все моменты времени, кроме 03:00. Целевые показатели снижения составили 86% для группы дорзоламида и 61% для группы тимолола. Был сделан вывод, что обе комби-

нации эффективны в снижении ВГД, при этом процент снижения выше при режиме латанопрост плюс дорзоламид, особенно в ночное время [51].

В мета-анализе, где сравнивалась эффективность монотерапии тимололом, латанопростом, биматопростом или травопростом при открытоугольной глаукоме были включены девять рандомизированных клинических испытаний с участием 1090 пациентов [30]. Было показано, что разница в абсолютном снижении ВГД между аналогами простагландина и тимололом варьировала от 0,4 до 1,6 мм рт. ст., а по суточной кривой — от 0,9 до 2,3 мм. рт. ст. [30, 31].

С помощью мета-регрессии был проведён анализ изменения ВГД с течением времени у 2943 пациентов (18 исследований) с первичной открытоугольной глаукомой [32]. Относительные эффекты лечения оценивались с использованием сравнения смешанного лечения со случайными эффектами, чтобы сохранить рандомизацию и избежать смещения выбора. Для получения клинически значимых результатов эти анализы были объединены для получения среднего значения ВГД на фоне лечения и доли пациентов, достигших различных целевых показателей ВГД в разные моменты времени. Кроме того, оценена вероятность получить глазную гиперемию [52]. Анализ показал, что после 3 месяцев лечения у от 58 до 83% пациентов ВГД снижалось не менее чем на 20%; 70–93% пациентов имели абсолютное ВГД менее 20 мм рт. ст. При этом латанопрост и биматопрост, обладая примерно одинаковой эффективностью, обеспечивали значительно более низкое ВГД по сравнению с тимололом ( $p < 0,05$ ). Травопрост, хотя и обеспечивал более низкое среднее ВГД по сравнению с тимололом, но данное различие было незначительным. Комбинация латанопрост-тимолол обеспечивала более низкое ВГД, чем только латанопрост или только бета-блокаторы [32]. Эффективность 24-часового снижения ВГД у 386 пациентов показала статистически значимую эффективность монотерапии аналогами простагландинов, по сравнению с тимололом, бримонидином, дорзоламидом [33].

При наличии медицинских противопоказаний к применению препаратов первой линии — аналогов простагландинов или  $\beta$ -адреноблокаторов — в качестве их заменителей используются  $\alpha_2$ -адреномиметики, ингибиторы карбоангидразы (как правило, местного действия), М-холиномиметики, а также ингибиторы Rho-киназы [5].

**Альфа<sub>2</sub>-адреномиметики** обеспечивают снижение ВГД за счёт уменьшения образования внутриглазной жидкости и усиления оттока жидкости из передней камеры глаза как из-за прямой стимуляции

$\alpha_2$ -адренорецепторов, так и косвенно за счёт повышения синтеза простагландинов [5]. Основными препаратами группы являются апраклонидин и бримонидин.

Апраклонидин схож по фармакологическим свойствам с клонидином, однако он не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому практически лишён центральных эффектов (угнетение, обезболивание) и не влияет на уровень артериального давления [5]. Бримонидин — это селективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, липофильные свойства которого позволяют легко проникать через роговицу. Оба препарата воздействуют как на пресинаптические, так и на постсинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы [5]. Связываясь с пресинаптическими рецепторами, они уменьшают в симпатических нервах освобождение норадреналина в синаптическую щель, а за счёт связывания с постсинаптическими  $\alpha_2$ -адренорецепторами снижают образование вторичного клеточного мессенжера цАМФ. Всё это способствует угнетению образования внутриглазной жидкости [5].

Степень снижения ВГД при применении апраклонидина в качестве монотерапии аналогична эффективности тимолола малеата 0,5% в течение восьми часов после введения, но меньше, чем у тимолола малеата через 12 часов после инстилляций. В качестве дополнительного вещества в комбинированном лечении глаукомы апраклонидин снижает внутриглазное давление примерно на 16% по сравнению с монотерапией малеатом тимолола. Эти клинические эффекты стабильны в течение трёх месяцев после начала терапии [52]. Апраклонидин также полезен для предотвращения временного повышения внутриглазного давления после лазерных процедур переднего сегмента глаза (т. е. на роговице, радужке и хрусталике) и внутриглазных операций. Он хорошо переносится без каких-либо серьёзных побочных эффектов; могут появиться симптомы зуда, а также жжения и признаки воспаления конъюнктивы, что быстро проходят после отмены лекарства [52].

Агонист  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов бримонидин достаточно эффективно снижает ВГД и используется в качестве монотерапии, дополнительной терапии и заместительной терапии при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [53].

Исследования [54–57] показали, что 0,2% бримонидин, применяемый дважды в день при 12-месячном назначении, снижал ВГД так же, как тимолол на пиковом эффекте (через 2 часа после приёма), но уступал ему при назначении утром. Эффективность бримонидина сохранялась при длительном примене-

нии, и после четырёх лет лечения бримонидин и тимолол обеспечивали сопоставимое снижение ВГД как на пиковом, так и на минимальном уровне [58]. Фиксированная комбинация бримонидина и тимолола снижает ВГД в такой же степени, как комбинированная терапия по отдельности бримонидином и тимололом, но более удобна для пациента [60].

Дополнительным преимуществом бримонидина при лечении глаукомы и глазной гипертензии является его нейропротективная активность: он защищает ганглиозные клетки сетчатки от повреждения и гибели независимо от его воздействия на ВГД [53, 61, 62].

В настоящее время нашла применение композиция бримонидина — бримонидин-Пурит 0,1%. Она имеет более высокий pH, что улучшает биодоступность бримонидина при местном применении, поэтому бримонидин-Пурит 0,1% равно эффективен 0,2% раствору бримонидина [53].

Бримонидин безопасен и хорошо переносится, т. к., попадая в системный кровоток после местного применения, быстро метаболизируется и имеет короткий (около 2 ч) период полувыведения из плазмы [53, 55]. Так, в отличие от антагонистов  $\beta$ -адренорецепторов, его применение не имеет кардиопульмонологических противопоказаний, и бримонидин может безопасно и эффективно использоваться пациентами, получающими системную антигипертензивную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами [53, 59]. В отличие от аналогов простагландинов, бримонидин не вызывает рост ресниц или пигментацию радужной оболочки или век [53]. Побочные эффекты, связанные с лечением бримонидином, обычно носят местный характер и включают гиперемию конъюнктивы, аллергический конъюнктивит и зуд глаз [53]. Наиболее частыми системными побочными эффектами являются сухость во рту, утомляемость или сонливость [53]. При назначении бримонидина в течение 1 года риск аллергии составляет 11,5% [57].

**Ингибиторы карбоангидразы (ИКА)** снижают ВГД за счёт угнетения активности фермента карбоангидразы в отростках цилиарного тела, что уменьшает секрецию внутриглазной жидкости [5, 63]. ИКА для лечения глаукомы подразделяются на два поколения: системные ИКА (или ИКА I поколения) и препараты для местного применения (ИКА II поколения), которые представлены дорзоламидом (2% глазные капли, а также комбинированным препаратом с 0,5% тимололом) и бринзоламидом (1% глазные капли (суспензия), а также его комбинированный препарат с 0,2% бримонидином) [5]. Дорзоламид и бринзоламид в целом равно эффективны и снижа-

ют ВГД на 15–20%, а системные ИКА ацетазоламид и метазоламид (применяются в виде таблеток) — на 20–30% [9 64, 65]. Ацетазоламид применяют также и при остром приступе глаукомы [5]. Однако несистемные ИКА более популярны из-за лучшей переносимости пациентами [5, 9].

Редкие побочные эффекты системных ингибиторов карбоангидразы включают в себя парестезии (стопы, кисти), дискомфорт в желудке, гипокалиемию, почечные камни, аллергические реакции. У ацетазоламида дискомфорт в желудке и парестезии встречаются чаще, чем у метазоламида [5]. У него же зарегистрированы и очень редкие, но иногда тяжёлые, побочные эффекты: острая почечная недостаточность, паралитический илеус, тромбоцитопения, близорукость в высокогорье, синдром Стивена-Джонсона [66–70]. Вследствие этого ИКА I поколения относят к препаратам резерва [5]. Напротив, ИКА II поколения вызывают побочные эффекты сравнительно редко — при применении дорзоламида (чаще) и бринзоламида (реже) возможны жжение, и покалывание в глазу, и системный побочный эффект — металлический вкус во рту [5].

К настоящему времени сложилась практика терапевтического применения ингибиторов карбоангидразы II поколения для повышения эффективности препаратов простагландинов или бета-адреноблокаторов. На основе ряда мета-анализов и отдельных клинических исследований был сделан вывод, что дорзоламид или бринзоламид в качестве дополнения к простагландинам или бета-адреноблокаторам эффективно снижали ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой или глазной гипертензией, не вызывая при этом существенных побочных реакций [71–73].

**Холинергические агонисты (миотики).** Возбуждение  $M_3$ -холинорецепторов круговой мышцы радужки приводит к её сокращению и сужению зрачка, что влечёт за собой открытие шлеммова канала и повышение оттока внутриглазной жидкости. В итоге ВГД снижается. Кроме того, возбуждение  $M_3$ -холинорецепторов цилиарной мышцы приводит к её сокращению, что также увеличивает отток из шлеммова канала [1, 5, 74]. Из препаратов этого класса в настоящее время наиболее известны пилокарпин, карбахол и эхотиофат [75]. Клинические доказательства эффективности холинергических агонистов ограничены. Так, оценка эффективности ацетилхолина и карбахола при хирургии катаракты проведена всего в двух сравнительных клинических испытаниях, опубликованных в 1971 и 1972 годах [75–77]. Рандомизированное контролируемое исследование 18 пациентов с глазной гипертензией, получавших 2%

пилокарпин в один глаз и физиологический раствор в другой глаз три раза с 10-минутными интервалами показало значительное снижение ВГД и значительное увеличение пульсирующего глазного кровотока [78]. О побочных эффектах не сообщалось. Согласно этому исследованию 2% пилокарпин может быть эффективным вариантом лечения глазной гипертензии [78]. Кроме того, в рандомизированном контролируемом исследовании у 30 пациентов, получавших низкие дозы внутрикамерного пилокарпина в стерильном ирригационном растворе (0,13 мг/мл) в один глаз и стерильный промывочный раствор в другой глаз в конце процедуры факоэмульсификации для удаления вязкоупругих веществ и стимулирования сужения зрачка, было показано, что внутрикамерный пилокарпин может быть эффективен для сужения зрачка после такой процедуры без отрицательного воздействия на эндотелий роговицы [79].

В настоящее время холинергические средства используются нечасто из-за потенциальных побочных эффектов и неудобного режима дозирования [5]. Побочные эффекты холинергических средств, чаще только местные, включают миопию, боль в глазах, спазм аккомодации и раздражение глаз [76, 80, 81]. Системные нежелательные реакции наблюдались редко и включали в себя тошноту, рвоту, брадикардию, диарею и повышенное слюноотделение и потоотделение [5, 82]. Побочные эффекты при терапии карбахолом, как правило, тяжелее и чаще, чем при назначении пилокарпина [84]. Кроме того, карбахол плохо всасывается через роговицу и обычно назначается только при неэффективности пилокарпина [85]. Эхотиофат используется редко и только при неэффективности других методов лечения глаукомы, т. к. его применение связано с повышенным риском системной токсичности и серьёзными побочными эффектами со стороны глаз (образование катаракты, отслоение сетчатки и образование кисты радужки) [71, 85].

**Ингибиторы Rho-киназы.** Рипасудил — единственный ингибитор Rho-киназы, имеющийся в настоящее время на фармацевтическом рынке, для лечения глаукомы. Rho-киназа — это серин / треониновая киназа с киназным доменом, который участвует в регуляции сокращения гладких мышц и образования стрессовых волокон [86]. Были идентифицированы две изоформы Rho-киназы: ROCK-I (ROCK  $\beta$ ) и ROCK-II (ROCK  $\alpha$ ). ROCK II играет патофизиологическую роль при глаукоме, и, следовательно, ингибиторы ROCK могут быть полезными для уменьшения потери зрения [86]. Эти ингибиторы снижают внутриглазное давление в глаукомном глазу за счёт увеличения оттока водянистой влаги через трабеку-

лярную сеть. Они также действуют как средства против рубцевания и, следовательно, предотвращают послеоперационное рубцевание [86]. Они также обладают нейропротективной активностью, механизм которой заключается в регенерации аксонов за счёт увеличения кровотока в зрительном нерве, что может быть полезно при лечении повреждений волокон зрительного нерва. Ингибиторы ROCK защищают нейроны центрального зрительного пути, прерывая апоптоз RGC, что является новым фармакологическим подходом к нейропротекции при глаукоме [86].

Эффективность и безопасность рипасудила были доказаны в проспективном открытом обсервационном исследовании у 3359 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (43,9%), глаукомой нормального давления (36,6%), вторичной глаукомой (8,7%), внутриглазной гипертензией (4,2%) и первичной закрытоугольной глаукомой (2,4%). Приём рипасудила на фоне стандартного лечения [84]. Значительное снижение ВГД через 12 месяцев в среднем до  $18,1 \pm 6,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) наблюдалось у пациентов при всех типах глаукомы за исключением неоваскулярной глаукомы. Значимое снижение ВГД происходило независимо от того, назначался ли он в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоглаукомными средствами, и сохранялось в течение 12 месяцев после терапии. Нежелательные реакции наблюдались у 18,6% пациентов, наиболее частыми были гиперемия конъюнктивы и блефарит. Нежелательные реакции, связанные с аллергией и/или воспалением, наблюдались у 11,6% пациентов, чаще всего при блефарите (5,6%) и конъюнктивите (4,2%) [87].

Таким образом, рипасудил оказался безопасным и эффективным у пациентов с глаукомой или внутриглазной гипертензией на фоне их обычного лечения.

В заключение можно сказать, что на сегодняшний день лекарственное воздействие на глаз является доминирующим методом контроля внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной формой глаукомы. Правильное применение офтальмогипо-

тензивных средств позволяет осуществлять качественный контроль над течением заболевания, что препятствует или замедляет развитие необратимых процессов в структурах глаза, способствуя, таким образом, длительному сохранению зрительных функций у больного человека.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Финансирование.** Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

**Financing.** This study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state task 1022051100011-8-3.1.5; 3.2.17) "Development of a drug for the treatment of acute-angle glaucoma").

**Участие авторов.** Федоров В. Н. — разработка идеи, анализ и компоновка собранного материала; Вдовиченко В. П. — сбор и первичный анализ материала; Корсаков М. К. — написание текста; Страхов В. В. — редактирование текста; Попова А. А. — сбор первичного материала, оформление списка литературы; Хохлов А. Л. — общая идея и планирование статьи; Сулейманов С. Ш. — первичный анализ собранного материала.

**Participation of authors.** Fedorov VN — development of ideas, analysis and layout of the collected material; Vdovichenko VP — collection and primary analysis of the material; Korsakov MK — writing the text; Strakhov VV — text editing; Popova AA — collection of primary material, preparation of a list of references; Khokhlov AL — general idea and planning of the article; Suleimanov SSh — primary analysis of the collected material.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Федоров Владимир Николаевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

д. м. н., профессор, начальник научного отдела института фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir N. Fedorov**

*Corresponding author*

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of the Institute of Pharmacy FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

**Вдовиченко Владимир Петрович**

e-mail: vmariposa60@yahoo.com

к. м. н., доцент кафедры фармакологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**Корсаков Михаил Константинович**

e-mail: mkkors@mail.ru

д. х. н., профессор, директор Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

**Страхов Владимир Витальевич**

e-mail: strakhov51@mail.ru

д. м. н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

**Попова Анастасия Александровна**

e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

**Хохлов Александр Леонидович**

e-mail: al460935@yandex.ru

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

SPIN-код: 9389-8926

академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

**Судейманов Салават Шейхович**

e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

д. м. н., профессор, директор Российско-японского медицинского центра САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

**Vladimir P. Vdovichenko**

e-mail: vmariposa60@yahoo.com

PhD, Cand. Sci. Med., Senior Lecturer of the Department of Pharmacology Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Michael K. Korsakov**

e-mail: mkkors@mail.ru

Dr. Sci. (Che.), Professor, director M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

**Vladimir V. Strakhov**

e-mail: strakhov51@mail.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of ophthalmology FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

**Anastasia A. Popova**

e-mail: oftakit.popova@yandex.ru

research engineer of M.V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

**Alexander L. Khokhlov**

e-mail: al460935@yandex.ru

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

SPIN code: 9389-8926

academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Acting Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

**Salavat S. Suleymanov**

e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Dr. Sci. (Med.), Professor, director Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

**Список литературы / References**

1. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 15th Ed., McGraw-Hill, 2021. P. 122, 170, 268.
2. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, et al. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1766-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.047.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
4. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005 Mar;112(3):366-75. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.030.
5. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Laurence L. Bruce A. Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knochmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill, 2018 P. 171, 172, 681, 683t, 1259, 1261t.
6. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):651-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.09.025.

7. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
8. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
9. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology): electronic access: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
10. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017: electronic access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>.
11. Ishida N, Odani-Kawabata N, Shimazaki A, Hara H. Prostanoids in the therapy of glaucoma. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006 Spring;24(1):1-10. doi: 10.1111/j.1527-3466.2006.00001.x.
12. Angeli A, Supuran CT. Prostaglandin receptor agonists as antiglaucoma agents (a patent review 2013 — 2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2019 Oct;29(10):793-803. doi: 10.1080/13543776.2019.1661992.
13. Doucette LP, Walter MA. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2017 Mar-Apr;38(2):108-116. doi: 10.3109/13816810.2016.1164193.
14. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014 Sep 26;8:1967-85. doi: 10.2147/OPTh.S59162.
15. Camras CB, Alm A. Initial clinical studies with prostaglandins and their analogues. *Surv Ophthalmol*. 1997;41 Suppl 2:S61-S68. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80009-4.
16. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:688-703. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00098-9.
17. Yildirim N, Sahin A, Gultekin S. The effect of latanoprost, bimatoprost, and travoprost on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17:36-39. doi: 10.1097/IJG.0b013e318133fb70.
18. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006;113:239-246. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.045.
19. DuBiner H, et al. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol*. 2001;45 Suppl 4:S353-S360. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00212-0.
20. How AC, Kumar RS, Chen YM, et al. A randomised crossover study comparing bimatoprost and latanoprost in subjects with primary angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun;93(6):782-6. doi: 10.1136/bjo.2008.144535.
21. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2001 May-Jun;18(3):110-21. doi: 10.1007/BF02850299.
22. Konstas AG, Katsimbris JM, Lallou N, et al. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005 Feb;112(2):262-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.022.
23. Dirks MS, Noecker RJ, Earl M, et al. A 3-month clinical trial comparing the IOP-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *Adv Ther*. 2006 May-Jun;23(3):385-94. doi: 10.1007/BF02850159.
24. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):55-63. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01827-5.
25. Patwardhan AA, Khan M, Mollan SP, Haigh P. The importance of central corneal thickness measurements and decision making in general ophthalmology clinics: a masked observational study. *BMC Ophthalmology*. 2008;8:1. doi: 10.1186/1471-2415-8-1.
26. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jan;122(1):17-21. doi: 10.1001/archophth.122.1.17.
27. Zhong Y, Shen X, Yu J, et al. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea*. 2011 Aug;30(8):861-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182000c27.
28. Maul E, Carrasco FG, Costa VP, et al. A 6-week, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group study comparing travoprost 0.004% to latanoprost 0.005% followed by 6-week, open-label treatment with travoprost 0.004%. *Clin Ther*. 2007 Sep;29(9):1915-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.006.
29. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A; Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol*. 2010 Feb;88(1):12-9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
30. Cheng JW, Cai JP, Li Y, Wei RL. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009 Dec;18(9):652-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4.
31. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1243-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036.
32. Orme M, Collins S, Dakin H, et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):511-28. doi: 10.1185/03007990903498786.
33. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1117-1122.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
34. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):601-8. doi: 10.1185/030079907X178720.
35. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1177-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.042.
36. Yang XT, Zhao L, Wang LJ, et al. Efficacy and safety of 0.0015% tafluprost versus 0.005% latanoprost in primary open angle glaucoma, ocular hypertension: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020 Mar 18;13(3):474-480. doi: 10.18240/ijo.2020.03.16.
37. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma*. 2008 Dec;17(8):667-73. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
38. Cheng JW, Wei RL. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):622-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.007.
39. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002 Aug;47 Suppl 1:S185-202. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00307-7.
40. Day DG, Schacknow PN, Sharpe ED, et al. A persistency and economic analysis of latanoprost, bimatoprost, or beta-blockers in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20(5):383-92. doi: 10.1089/jop.2004.20.383.
41. Haverkamp F, Wuensch S, Fuchs M, Stewart WC. Intraocular pressure, safety and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from adjunctive and monotherapy treatments. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Sep-Oct;14(5):407-15. doi: 10.1177/112067210401400508.
42. Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E. Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1 Suppl):S3-12. doi: 10.1016/j.ajo.2003.10.035.
43. Daull P, Buggage R, Lambert G, et al. A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Oct;28(5):515-23. doi: 10.1089/jop.2011.0245.
44. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):196-200. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
45. Sorensen SJ, Abel SR. Comparison of the ocular beta-blockers. *Ann Pharmacother*. 1996 Jan;30(1):43-54. doi: 10.1177/106002809603000109.
46. Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging*. 1992 May-Jun;2(3):208-21. doi: 10.2165/00002512-199202030-00005.
47. Lesar TS. Comparison of ophthalmic beta-blocking agents. *Clin Pharm*. 1987 Jun;6(6):451-63.

48. Sihota R, Saxena R, Agarwal HC, Gulati V. Crossover comparison of timolol and latanoprost in chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Feb;122(2):185-9. doi: 10.1001/archophth.122.2.185.
49. Chiselită D, Antohi I, Medvichi R, Danielescu C. Comparative analysis of the efficacy and safety of latanoprost, travoprost and the fixed combination timolol-dorzolamide; a prospective, randomized, masked, cross-over design study. *Ophthalmologia*. 2005;49(3):39-45.
50. Franks WA, Renard JP, Cunliffe IA, Rojanapongpun P. A 6-week, double-masked, parallel-group study of the efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2006 Mar;28(3):332-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.03.001
51. Rossetti L, Karabatsas CH, Topouzis F, et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2244-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.025.
52. Stewart WC. Wirkung und Nebenwirkungen von Apraclonidin [Effect and side effects of apraclonidine]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1996 Jul;209(1):A7-13. German.
53. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Dec;2(4):337-46. doi: 10.2147/term.2006.2.4.337.
54. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jul;115(7):847-52. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160017002.
55. LeBlanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine Study Group 2. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1960-7. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91048-x.
56. Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2-adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 May;1(4):815-34. doi: 10.1517/14656566.1.4.815.
57. Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jan;127(1):20-6. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00286-4.
58. David R. Brimonidine (Alphagan): a clinical profile four years after launch. *Eur J Ophthalmol*. 2001 Jul-Sep;11 Suppl 2:S72-7. doi: 10.1177/112067210101102s10.
59. Schuman JS. Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Brimonidine Study Groups 1 and 2. *Ophthalmology*. 2000 Jun;107(6):1171-7. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00081-6.
60. Goñi FJ; Brimonidine/Timolol Fixed Combination Study Group. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Sep-Oct;15(5):581-90.
61. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005 Dec;21(6):475-82. doi: 10.1089/jop.2005.21.475.
62. Ferencz JR, Gilady G, Harel O, Belkin M, Assia EI. Topical brimonidine reduces collateral damage caused by laser photocoagulation for choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Sep;243(9):877-80. doi: 10.1007/s00417-005-1160-7.
63. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. *Офтальмология*. 2020;17(3s):542-549. [Kuryshva NI. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3s):542-549. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549.
64. Stewart WC, Halper LK, Johnson-Pratt L, et al. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun;18(3):211-20. doi: 10.1089/108076802760116133.
65. Hutzelmann JE, Polis AB, Michael AJ, Adamsons IA. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamide and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. Oral to Topical CAI Study Group. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec;76(6):717-22. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760618.x.
66. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Insuficiencia renal aguda por acetazolamida sin evidencia de obstrucción renal [Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction]. *An Med Interna*. 1998 Aug;15(8):451. Spanish.
67. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, et al. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct;122(10):1543-4. doi: 10.1001/archophth.122.10.1543.
68. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall;20(3):300-1. doi: 10.1580/08-WEME-LE-259R1.1.
69. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May;92(3):649-70, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2008.01.002.
70. Her Y, Kil MS, Park JH, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar;38(3):272-5. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00921.x.
71. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1719-24. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.050.
72. Miura K, Ito K, Okawa C, et al. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. 2008 Apr-May;17(3):233-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815072fe.
73. Liu Y, Zhao J, Zhong X, et al. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or  $\beta$ -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 25;10:679. doi: 10.3389/fphar.2019.00679.
74. Pharmacology Test Prep/1500 USMLE-Style Questions & Answers // M. Babbini, M.L. Tomas. — Thieme, 2015.
75. Archer M, Steinvoort C, Oderda G. Drug Class Review Ophthalmic Cholinergic Agonists Final Report November 2015. University of Utah College of Pharmacy.
76. Beasley H. Miotics in cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1971; 69:237-44.
77. Beasley H. Mitotics in cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 1972 Jul;88(1):49-51. doi: 10.1001/archophth.1972.01000030051011
78. Shaikh MH, Mars JS. The acute effect of pilocarpine on pulsatile ocular blood flow in ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2001 Feb;15(Pt 1):63-6. doi: 10.1038/eye.2001.15.
79. Wutthiphon S, Hanutsaha P, Jenchitr W. Intracameral pilocarpine in topical phacoemulsification. *J Med Assoc Thai*. 2000 Dec;83(12):1452-7.
80. Lexi-Comp's Drug Information Handbook. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2015.
81. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, Miller J, Welsh OH, eds. AHFS 2015 Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
82. Salmon JF. Chapter 11. Glaucoma. In: Riordan-Eva P, Cunningham ET, eds. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
83. Fiscella RG. Glaucoma medications: a drug-therapy review. *Manag Care*. 2002 Nov;11(11 Suppl):25-31.
84. Flach AJ, Fraunfelder FW. Chapter 22. Ophthalmic Therapeutics. In: Riordan-Eva P, Cunningham ET, eds.
85. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
86. Abbihi V, Piplani P. Rho-kinase (ROCK) Inhibitors — A Neuroprotective Therapeutic Paradigm with a Focus on Ocular Utility. *Curr Med Chem*. 2020;27(14):2222-2256. doi: 10.2174/0929867325666181031102829.
87. Tanihara H, Kakuda T, Sano T, et al. Safety and efficacy of ripasudil in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension: 12-month interim analysis of ROCK-J, a post-marketing surveillance study. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jul 9;20(1):275. doi: 10.1186/s12886-020-01490-1. Erratum in: *BMC Ophthalmol*. 2020 Sep 4;20(1):362.

# Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/ START

© Орлова Е. А.

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Полипрагмазия в приёме лекарственных средств как одно из основных следствий коморбидной патологии является хорошо известным фактором риска неблагоприятных побочных реакций (НПР). НПР часто выступают причиной утяжеления течения заболеваний, инвалидизации и смертности, особенно у пожилых людей. Эта тенденция диктует необходимость оптимизации применяемой фармакотерапии пожилых пациентов с помощью аналитических алгоритмов оценки безопасности. **Цель.** Анализ безопасности применяемой антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии у пациентов ХОБЛ старше 65 лет с помощью сравнительного анализа полученных данных по методикам системы EURO FORTA и критериев STOPP/START. **Методы.** Для проведения исследования на основании данных стационарных карт был составлен портрет пациента с определением индексов Charlson и ADO. Определение влияния тяжести течения ХОБЛ и коморбидной патологии на полипрагмазию осуществлялось с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Оценка эффективности в применении аналитических критериев EURO FORTA и STOPP/START была проведена методом сравнительного анализа. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы StatPlus 7.0. **Результаты.** Были исследованы 113 стационарных карт пожилых пациентов среднетяжёлого и тяжёлого течения ХОБЛ. На фоне высокой выраженности коморбидной патологии у 102 пациентов (90,2%) наблюдалась полипрагмазия. Применение аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/START в анализе бронхолитической и антибактериальной терапии, позволили выявить 71 назначение потенциально не рекомендованных препаратов у 61 (53,9%) пациента. **Заключение.** Анализ показал высокий уровень назначения препаратов, обладающих существенным риском в применении у пожилых пациентов. Проведённый сравнительный анализ двух аналитических инструментов оценки применяемой фармакотерапии EURO FORTA и STOPP/START продемонстрировал необходимость их совместного использования для достижения наиболее высоких результатов в обеспечении безопасности лечения пожилых пациентов, так как они успешно дополняют друг друга.

**Ключевые слова:** ХОБЛ; антибиотикотерапия; бронхолитическая терапия; коморбидность; полипрагмазия; критерии STOPP / START; система EURO FORTA

**Для цитирования:** Орлова Е. А. Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/ START. *Качественная клиническая практика.* 2023;(3):55–65. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-55-65>

**Поступила:** 16 июля 2023 г. **Принята:** 17 июля 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Optimization of pharmacotherapy of COPD patients using EURO FORTA and STOPP/START criteria

© Ekaterina A. Orlova

Astrakhan state medical university, Astrakhan, Russian Federation

**Abstract. Relevance.** Polypharmacy in taking medicines as one of the main consequences of comorbid pathology is a well-known risk factor for adverse drug reactions (ADRs). ADRs are often the cause of worsening disease course, disability, and mortality, especially in the elderly. This trend necessitates optimization of pharmacotherapy used in elderly patients using analytical algorithms for safety assessment. **Objective.** To analyze the safety of antibacterial and bronchodilator pharmacotherapy in COPD patients over 65 years old by means of comparative analysis of the data obtained according to EURO FORTA system methods and STOPP/START criteria. **Methods.** To conduct the study, a patient portrait was made on the basis of inpatient records data with the determination of Charlson and ADO indices. The influence of the severity of COPD course and comorbid pathology on polypharmacy was determined using the Spearman correlation coefficient (r). Evaluation of efficiency in the application of EURO FORTA and STOPP/START analytical criteria was carried out using a comparative analysis method. Statistical processing of the obtained data was performed using the StatPlus 7.0 program. **Results.** 113 inpatient records of elderly patients with moderately severe and severe COPD were studied. On the background of high severity of comorbid pathology, polypharmacy

was observed in 102 patients (90.2%). The application of EURO FORTA and STOPP/START analytical tools in the analysis of bronchodilator and antibacterial therapy revealed 71 prescriptions of potentially unrecommended drugs in 61 (53,9%) patients. **Conclusion.** The analysis showed a high rate of prescribing drugs with significant risk in elderly patients. The conducted comparative analysis of two analytical tools for evaluation of the used pharmacotherapy EURO FORTA and STOPP/START demonstrated the necessity of their joint use to achieve the best results in ensuring safety of treatment of elderly patients, as they successfully complement each other.

**Keywords:** COPD; antibiotic therapy; bronchodilator therapy; comorbidity; polypharmacy; STOPP/START criteria; EURO FORTA system

**For citation:** Orlova EA. Optimization of pharmacotherapy of COPD patients using EURO FORTA and STOPP/START criteria. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):55–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-55-65>

**Received:** July 14, 2023. **Accepted:** July 22, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

По данным ВОЗ наблюдается ежегодный популяционный прирост лиц пожилого возраста, составляющий 2%, что к 2040 году может привести к увеличению доли людей 65-летнего возраста выше 40% в структуре населения европейских стран [1, 2]. Стабильный рост частоты хронических заболеваний у пожилых людей, вызванный старением, обеспечивает наивысший процент потребления лекарственных препаратов этой группой населения. На фоне роста номенклатуры приёма лекарственных препаратов значительно повышается риск потенциально неправильного назначения фармакотерапии, обусловленный явлением полипрагмазии. Полипрагмазия в приёме лекарственных препаратов как одно из основных следствий коморбидной патологии является хорошо известным фактором риска неблагоприятных побочных реакций (НПР) [3–5]. НПР часто выступают причиной утяжеления течения заболеваний, инвалидизации и смертности, особенно у пожилых людей, что в свою очередь представляет собой серьёзную и постоянно растущую проблему для органов здравоохранения [3, 6]. Эта тенденция диктует необходимость оптимизации применяемой фармакотерапии у пожилых пациентов с учётом влияния на неё факторов коморбидности и полипрагмазии.

В настоящее время для уменьшения полипрагмазии используют различные аналитические инструменты: критерии Бирса, предложенные Американской геронтологической ассоциацией, критерии STOPP / START, а также систему EURO FORTA. Эти алгоритмы позволяют практикующим врачам выявлять потенциально не рекомендованные лекарственные препараты (ПНЛП), которые имеют больше рисков, чем преимуществ. Отмена этих препаратов приводит к более низкому потенциальному

межлекарственному взаимодействию, снижению развития серьёзных побочных реакций и способствует улучшению результатов лечения пожилых пациентов [7, 8]. У пожилых людей, страдающих ХОБЛ, чаще всего наблюдается утяжеление течения заболевания за счёт роста коморбидности и последующей полипрагмазии. Такие пациенты, как правило, имеют самые неблагоприятные показатели функции внешнего дыхания и систолического давления в лёгочной артерии, что требует серьёзного уровня исследования и оптимизации фармакотерапии. Поэтому в рамках проводимой работы нас интересовал анализ безопасности, применяемой антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии у пациентов ХОБЛ старше 65 лет, с помощью сравнительного анализа полученных данных по методикам системы EURO FORTA и критериев STOPP/START, что и выступило целью нашего исследования.

## Материалы и методы / Materials and methods

Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в рамках которого были проанализированы данные стационарных карт пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ, старше 65 лет, получавших лечение в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Астрахани за период 2020–2022 гг. На первом этапе исследования, была проведена комплексная оценка состояния больных ХОБЛ с учётом определения коморбидной патологии, а также степени выраженности полипрагмазии в приёме лекарственных средств, используемых в антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии. Для уточнения степени тяжести основного заболевания и наличия сопутствующей патологии были рассчитаны индекс ADO и индекс коморбидности Charlson.

На втором этапе исследования данные применяемой фармакотерапии были обработаны с помощью специальных критериев, отслеживающих безопасность в назначении лекарственных средств, а именно системы EURO FORTA и критериев STOPP/START. Критерии STOPP/START являются сборником аналитической информации, позволяющей выявлять назначение потенциально опасных, а также рекомендованных лекарственных средств для пожилых пациентов с учётом специфики их коморбидных патологий. В STOPP-критерии входят потенциально небезопасные лекарственные препараты, а в START-критерии, соответственно, препараты, рекомендованные для назначения пожилым пациентам [9].

В основе системы EURO FORTA лежат принципы доказательной медицины и анализ данных из врачебной практики, позволяющие повысить эффективность лечения пожилого пациента с учётом его клинической характеристики. Все лекарственные препараты разделены на несколько классов:

- Класс А (Absolutely) — препараты, рекомендованные для назначения, так как их преимущество имеет доказательную базу с позиции эффективность/безопасность;
- Класс В (Beneficial) — препараты с доказанной эффективностью, но с незначительными ограничениями по эффективности и/или безопасности;
- Класс С (Careful) — препараты, назначаемые с осторожностью из-за возможного развития НПП;
- Класс D (Don't) — препараты, не рекомендуемые к назначению пожилым пациентам [10].

Анализ проводился с использованием критериев EURO FORTA из разделов «Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)», «Бактериальные инфекции и вакцинация», STOPP-G: Дыхательная система и START-B: Дыхательная система.

В дальнейшем результаты проведённого исследования по двум системам оценки были сопоставлены в сравнительном анализе.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа StatPlus 7.0. Нормальность распределения признаков определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели описывали в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], так как они не соответствовали нормальному распределению. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Сравнение качественных переменных осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  Пир-

сона. Корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) использовали для оценки взаимосвязи между количественными переменными. Сила корреляционной связи определялась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от  $\pm 0,7$  до  $\pm 1$ ; средняя: от  $\pm 0,3$  до  $\pm 0,699$ ; слабая: от 0 до  $\pm 0,299$ . Различия и корреляции считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

Были изучены стационарные карты 113 пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ в возрасте старше 65 лет. Среди исследуемых преобладали мужчины. У всех пациентов отмечалось тяжёлое и крайне тяжёлое течение заболевания, причём у большинства исследуемых обострения наблюдались более 2-х раз в год. Поэтому 106 (93,8%) пациентов принадлежали к категории D тяжести ХОБЛ по GOLD. Это подтверждается высоким индексом ADO — 6 [5–7].

В соответствии с данными карт пациентов исследуемые были распределены по 4 фенотипам ХОБЛ: эмфизематозный, бронхолитический, смешанный и ХОБЛ+БА. Стоит отметить, что наименьшее количество пациентов принадлежало к бронхолитическому фенотипу ( $p=0,180$ ;  $p_1-p_2=0,037$ ). Анализ карт пациентов показал высокий уровень присутствия коморбидной патологии, медиана которой составила 4 [3–5]. Наиболее часто встречаемым сопутствующим заболеванием — у 90 пациентов (79,6%) — выступала артериальная гипертензия (АГ). Степень выраженности коморбидной патологии также подтверждается значительным индексом Charlson, который составил 6 [5–7]. Высокая степень выраженности коморбидной патологии сопровождалась у 102 пациентов (90,2%) вынужденной полипрагмазией в приёме лекарственных средств с медианой 7 [6–9]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Нами было проанализировано влияние тяжести и коморбидности на полипрагмазию. Преимущественное влияние, хотя и выраженное слабой корреляцией ( $r=0,254$ ;  $p=0,006$ ), на количество назначаемых препаратов оказывала тяжесть течения ХОБЛ, выраженная индексом ADO, в то время как между сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией статистически значимой связи выявлено не было ( $r=0,144$ ;  $p=0,127$ ). Отсутствие влияния коморбидности на полипрагмазию может быть связано с тем, что индекс коморбидности включает заболевания, не требующие назначения фармакотерапии в период госпитализации данных пациентов.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of patients

Характеристика		Значение	Характеристика		Значение
Количество пациентов, n		113	Индекс коморбидности		6 [5–7]
Средний возраст		69 [68–73]	Количество сопутствующих заболеваний		4 [3–5]
Пол, n (%)	Мужчины	105 (92,9%)	Количество пациентов, получающих >5 препаратов, n (%)		102 (90,2%)
	Женщины	8 (7,1%)	Среднее количество препаратов		7 [6–9], 7,14+2,05
Индекс курильщика		45 [30–50]	Фенотип заболевания, n (%)	Эмфизематозный	29 (60%)
Активные курильщики, n (%)		26 (23%)		Бронхолитический	13 (37%)*
Бывшие курильщики, n (%)		67 (59,2%)		Смешанный	28 (56%)
Наличие более 2-х обострений в течение года, n (%)		106 (93,8%)		ХОБЛ+БА	43 (50%)
Степень тяжести по GOLD, n (%)	Степень тяжести D	106 (93,8%)	Данные анамнеза, n (%)	Хроническая ишемия мозга (ХИМ)	12 (10,6%)
	Степень тяжести B	7 (6,2%)		Фибрилляция предсердий	13 (11,5%)
Дыхательная недостаточность (ДН), n (%)	ДН 1 ст.	39 (34,5%)		Гастродуоденит	51 (45,1%)
	ДН 2 ст.	68 (60,2%)		Сахарный диабет (СД) 2 типа	15 (13,3%)
	ДН 3 ст.	5 (4,4%)		Артериальная гипертензия (АГ)	90 (79,6%)
	ДН 4 ст.	1 (0,9%)		Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	16 (14,2%)
Наличие ХЛС		55 (48,7%)		Постинфарктный кардиосклероз	15 (13,3%)
ХСН, n (%)	1 ст.	38 (33,6%)		Аденома предстательной железы	10 (8,8%)
	2 ст.	38 (33,6%)		Закртыугольная глаукома	2 (1,8%)
Индекс ADO		6 [5–7]			
САТ средний		27 [24–30]			
mMRS, n (%)	2 балла	21 (18,6%)			
	3 балла	64 (56,6%)			
	4 балла	28 (24,8%)			
ОФV <sub>1</sub>	<30	36 (31,9%)			
	30–50	58 (51,3%)			
	>50	19 (16,8%)			

Примечания: \* —  $p_1-p_2=0,037$ ; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; mMRS (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

Notes: \* —  $p_1-p_2=0,037$ ; САТ (COPD Assessment Test) — COPD assessment test; MMRs (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) is a modified questionnaire of the British Medical Research Council for assessing the severity of shortness of breath.

Результаты нашего исследования с использованием двух инструментов выявили назначение 71 потенциально не рекомендованных препаратов у 61 (53,9%)

пациента. Из них 10 (16,3%) получали 2 препарата. К ПНЛС мы отнесли препараты, идентифицируемые как EURO-FORTA D и STOPP критерии (табл. 2).

Таблица 2

## Перечень потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов (ПНЛП)

Table 2

## List of Potentially Non-Recommended Medicines (PNRM)

Препарат/ группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Ципрофлоксацин	EURO-FORTA D	52 (40,6%)
Антихолинергические бронходилататоры (ипратропия бромид, тиотропия бромид) при анамнезе закрытоугольной глаукомы (риск обострения глаукомы) или обструкции мочевого пузыря (может привести к задержке мочи)	STOPP G 3	12 (10,6%)
Неселективный бета-адреноблокатор (перорально или местно для лечения глаукомы) при анамнезе астмы, требующей лечения (риск усиления бронхоспазма)	STOPP G 4	5 (4,4%)
Бензодиазепины при острой или хронической дыхательной недостаточности, т. е. $pO_2$ 6,5 кПа (риск обострения дыхательной недостаточности)	STOPP G 5	2 (1,8%)

В рамках проводимой антибактериальной терапии 52 пациента (40,6%) получали ципрофлоксацин, что соответствовало уровню D в системе EURO FORTA — ПНЛП, поскольку у пожилых пациентов данный антибиотик способствует увеличению частоты развития НЛП. Критерий STOPP G3 позволил выявить пациентов с противопоказаниями к назначению антихолинергических бронходилататоров. В соответствии с указанным критерием 12 (10,6%) пациентам, из них 2 — с закрытоугольной глаукомой и 10 — с аденомой предстательной железы, назначали антихолинергические препараты (тиотропия бромид, ипратропия бромид), что вызывает риск повышения внутриглазного давления и усиления

обструкции мочевого пузыря. 5 пациентов (4,4%) получали неселективный бета-адреноблокатор — пропранолол в связи с тахикардией. В соответствии с критерием STOPP G4 это приводит к усилению бронхоспазма у пациентов, страдающих ХОБЛ. Назначения бензодиазепинов было зарегистрировано у 2 пациентов (1,8%) с дыхательной недостаточностью ( $pO_2$  6,5 кПа), что в соответствии с критерием STOPP G5 способствует усилению дыхательной недостаточности (табл. 2).

Также были проанализированы применявшиеся группы препаратов, имеющие потенциальный риск в назначении, относящиеся к уровню риска С по системе EURO FORTA, представленные в табл. 3.

Таблица 3

## Перечень лекарственных препаратов назначаемых с осторожностью

Table 3

## List of medicines to be prescribed with caution

Препарат / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Муколитические средства (ацетилцистеин, бромгексин)	EURO-FORTA C	89 (78,8%)
Фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, за исключением ципрофлоксацина)	EURO-FORTA C	52 (40,6%)
Ингаляционные глюкокортикостероиды	EURO-FORTA C	67 (59,3%)

89 пациентов (78,8%) получали муколитические средства (амброксол и ацетилцистеин). Данные препараты при длительном применении могут вызвать риск «затопления бронхов», особенно у пациентов

с выраженной дыхательной недостаточностью. 52 пациента (40,6%) получали левофлоксацин, что соответствует уровню риска С по системе EURO FORTA. Хотя фторхинолоны эффективны в лечении обо-

стрений ХОБЛ, они могут вызывать НПП, имеющие большое клиническое значение. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендуют соблюдать особую осторожность назначения фторхинолонов пожилым людям в связи с повышением риска повреждения сухожилий, особенно при одновременном назначении с кортикостероидами [11]. В нашем исследовании таких пациентов было 79 (76%), из них 42 (53,2%) совместно с ципрофлоксацином и 37 (46,8%) — с левофлоксацином. Фторхинолоны могут вызывать удлинение интервала QT. Поэтому их следует избегать у пациентов с имеющимся удлинением интервала QT для предотвращения риска развития тяжёлой желудочковой аритмии типа «пирует» [11, 12]. У 18 (17,3%) пациентов изначально был зарегистрирован интервал QT больше 0,44 с. Побочные реакции со стороны ЦНС также вызывают особое беспокойство у пожилых людей. Такие симптомы, как спутанность сознания, слабость, потеря аппетита, тремор или депрессия, часто ошибочно связывают с пожилым возрастом и не регистрируют как НПП. В связи с этим фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов с известными

или подозреваемыми заболеваниями ЦНС, особенно с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [11]. Такой фактор риска присутствовал у 12 (11,5%) пациентов, получающих фторхинолоны. Частота побочных эффектов заметно различается внутри группы фторхинолонов [13]. Возможность развития серьёзных НПП при применении левофлоксацина меньше по сравнению с другими фторхинолонами [14, 15]. Возможно, это объясняет принадлежность фторхинолонов к разным классам по системе EURO FORTA. Также в группу риска С входит приём ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые получали 67 пациентов (59,7%). Приём данных препаратов увеличивает риск развития кандидоза полости рта, пневмонии и сахарного диабета. Важно отметить, что из 67 вышеупомянутых пациентов 13 человек (19,4%) страдали диабетом второго типа, поэтому приём ИГКС будет способствовать утяжелению диабета у этих пациентов.

Критерии EURO FORTA позволили выявить не только потенциально опасные, но и рекомендуемые препараты с доказанным явным преимуществом (А), а также имеющие некоторые ограничения в применении (В) (табл. 4).

Таблица 4

Перечень рекомендуемых лекарственных препаратов

Table 4

List of recommended medications

Препарат / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Ингаляционные длительно действующие антихолинергические — ДДАХ	EURO-FORTA A	69 (61,1%)
Ингаляционные, особенно длительно действующие $\beta_2$ -агонисты — ДДБА	EURO-FORTA B	71 (62,8%)
Системные глюкокортикостероиды, острое, краткосрочное применение (5–7 дней) в случаях обострения	EURO-FORTA A	90 (79,6%)
Антибиотики в случаях обострения, подобранных эмпирически и, при необходимости, в соответствии с антибиотикограммой	EURO-FORTA A	110 (97,3%)
Пенициллины, например, амоксициллин ± ингибиторы бета-лактамаз	EURO-FORTA A	1 (0,8%)
Цефалоспорины	EURO-FORTA B	23 (18,0%)
Долгосрочное назначение кислорода со строгими показаниями	EURO-FORTA A	27 (23,9%)

К классу А относится назначение длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) в связи с хорошим бронхолитическим ответом, отсутствием тахифилаксии и кардиотоксичности. Данную группу препаратов получали 69 пациентов (61,1%) как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. В 5 (4,4%) случаях ДДАХ со-

четались с длительно действующими бета-адреномиметиками (ДДБА), а в 59 (52,2%) — с ДДБА и ИГКС. ДДБА, относящиеся к категории В, использовались в лечении 71 пациента (62,8%). Распределение бронхолитической и противовоспалительной ингаляционной терапии в соответствии с критериями EURO FORTA и START представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Характеристика бронхолитической терапии в соответствии с критерием START и системой EURO FORTA**

Table 5

**Characterization of bronchodilator therapy according to the START criteria and the EURO FORTA system**

Группы препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
ИГКС+ДДБА+ДДАХ	C+B+A	59 (52,2%)
ИГКС	C	1 (0,9%)
ДДАХ	A	5 (4,4%)
ДДБА+ДДАХ	B+A	5 (4,4%)
ИГКС+ДДБА	C+B	7 (6,2%)
Без базисной терапии, из них:	START B1	36 (31,9%)
Только КДБА/КДАХ		18 (15,9%)
Без бронхолитической терапии		18 (15,9%)

К категории А относятся также системные ГКС, которые получали 90 (79,6%) исследуемых в период лечения в стационаре коротким курсом в течении 7 дней (табл. 4). Короткий курс системных ГКС способствует высокому противовоспалительному эффекту при минимальном риске развития НПП.

В рамках проводимой антибактериальной терапии в стационаре 110 (97,3%) пожилых пациентов

старше 65 лет получали 128 назначений антибиотиков (эмпирический и повторный курсы) в период обострения ХОБЛ, что соответствует уровню А по системе EURO FORTA. Учитывая, что 106 (93,6%) пациентов относились к категории D по GOLD, большинство из них — 104 (92,03%) — получали фторхинолоны, но трактуемые как потенциально опасные и препараты, назначаемые с осторожностью для этой категории больных (D и C класс EURO FORTA). Всего 1 пациент (0,8%) получал амоксициллин/клавуланат, а 23 (18%) — цефалоспорины, относящиеся к уровню А и В системы EURO FORTA соответственно.

Долгосрочный приём кислородотерапии проводился для 27 (23,9%) пациентов с выраженной гипоксемией, что соответствовало уровню А EURO FORTA (табл. 4).

В соответствии с критериями START нами были проанализированы рекомендуемые, но не назначенные исследуемым препараты. 36 (31,9%) человек не получали базисную терапию, включающую ДДБА и/или ДДАХ, что соответствует критерию START B1. 41 (36,3%) исследуемый с тяжёлым течением ХОБЛ не получал ИГКС несмотря на то, что 39 (34,5%) из них имели частые обострения, а у 2 (1,8%) был определен высокий уровень эозинофилии: >100 клеток в 1 мкл, что в соответствии с клиническими рекомендациями является показанием для назначения ИГКС (START B2) [16]. Стоит отметить, что 12 пациентов (10,6%) не получали постоянную кислородотерапию, при подтвержденной хронической гипоксемии ( $pO_2 < 89\%$ ), что соответствует критерию START B3 (табл. 6).

Таблица 6

**Перечень рекомендуемых, но не назначенных лекарственных препаратов (в соответствии с критериями START)**

Table 6

**List of recommended but not prescribed medications (according to START criteria)**

Название препарата / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Регулярные ингаляции $\beta_2$ -агониста или антимускаринового бронходилататора (например, ипратропия бромид, тиотропия бромид) для лёгкой — умеренной астмы или ХОБЛ.	START B1	36 (31,9%)
Регулярные ингаляции кортикостероидов при умеренной — тяжёлой бронхиальной астме или ХОБЛ (ОФВ <sub>1</sub> меньше 50)	START B2	41 (36,3%)
Домашняя постоянная кислородотерапия при документированной хронической гипоксемии ( $pO_2 < 89\%$ ).	START B3	12 (10,6%)

## Обсуждение / Discussion

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями обострения и коморбидные состояния выступают неотъемлемой частью течения и развития ХОБЛ, существенно влияя на клиническую картину и прогноз заболевания [16]. Коморбидная патология, у пациентов более тяжёлых стадий ХОБЛ пожилого возраста неизбежно сопровождается вынужденной полипрагмазией в назначении лекарственных средств. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛС под постоянным мониторингом эффективности и безопасности [17]. Примером такой полипрагмазии может являться сочетание бронхолитической и антимикробной терапии в лечении обострений ХОБЛ. Согласно алгоритмам в лечении тяжёлых обострений ХОБЛ в клинических рекомендациях антибактериальная терапия в зависимости от выраженности биомаркеров воспаления может включать несколько антибактериальных средств при одновременном использовании двойных или тройных комбинаций бронходилататоров [16]. В сочетании с вынужденным лечением сопутствующих патологий общий уровень полипрагмазии резко возрастает у таких пациентов.

Эта тенденция определяет необходимость использования специальных алгоритмов аудита назначаемой фармакотерапии для её оптимизации в контексте повышения безопасности приёма лекарственных средств у пожилых пациентов. Подобные работы проводятся во всём мире, в том числе и в России. Результаты исследований частоты назначения ПНЛП пожилым пациентам терапевтических отделений показали, что своевременное применение STOPP/START критериев повышает качество терапии у пожилых пациентов с сохранением положительного эффекта до 6 месяцев, причём продолжительность госпитализации сокращается в среднем на 3 дня [17]. В многоцентровом исследовании, посвящённом оценке рисков развития НПП и роста смертности у пожилых пациентов с высокой частотой назначения ПНЛП по системе EURO FORTA, продемонстрировано существенное снижение качества жизни, а также повышение смертности среди пациентов, чаще получающих ПНЛП [18]. Влияние ПНЛП классов С и D по системе EURO FORTA на пожилых полиморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, изучалось в исследовании *Тарловской Е. И. с соавт.* [19]. По результатам этого исследования удалось проанализировать конкретные клинические показания для корректиров-

ки применяемой фармакотерапии, в частности при ХСН следовало избегать назначения НПВС и ципрофлоксацина. Поэтому имеющиеся данные о применении аналитических инструментов исследования безопасности фармакотерапии — STOPP/START и EURO FORTA — обладают доказанной эффективностью в оптимизации фармакотерапии пожилых полиморбидных пациентов. Однако разные инструменты имеют отличия, заключающиеся в том, что некоторые препараты, входящие в один критерий, не используются в других [20]. Поэтому совместное использование нескольких алгоритмов будет способствовать достижению лучших результатов. Так, в работе *Красновой Н. М.* проведён совместный анализ проводимой фармакотерапии у пожилых пациентов с помощью критериев STOPP/START и Бирса [21].

В рамках нашего исследования антибактериальная и бронхолитическая терапия пожилых пациентов с ХОБЛ была проанализирована в соответствии с критериями STOPP/START и системой EURO FORTA. Использование ПНЛП у пожилых по данным различных исследований варьирует от 11,5 до 62,5% [20]. По нашим результатам 61 пациент (54%) получал 71 назначение лекарственных препаратов, обладающих потенциальным риском развития НПП. Полученные данные превышают аналогичный показатель в работе *Зырянова С.К. с соавт.* При использовании критериев STOPP-2 исследователями было выявлено 239 эпизодов назначения ПНЛП у 134 пациентов (33,4%) [22]. В исследовании, проведённом в Китае, 47,7% участников получали ПНЛП [23]. *Kara Ö с коллегами* выявили 41,2% пациентов с ПНЛП [24]. Сравнительный анализ результатов применяемой антибактериальной и бронхолитической терапии в соответствии с оценочными методиками STOPP/START и EURO FORTA выявил необходимость их совместного применения в прогнозировании рисков использования фармакотерапии у пожилых пациентов. По результатам проведённого анализа было установлено, что 102 назначения антибиотиков (81,2%) относились к категории риска С и D по системе EURO FORTA, представленных фторхинолонами. Важно отметить, что необходимость подобных мер, была продиктована тяжестью течения ХОБЛ и частыми обострениями. Тем не менее стоит учитывать, что потенциальные риски применения фторхинолонов у пожилых пациентов часто не учитываются в федеральных клинических рекомендациях, несмотря на высокую частоту их назначения в случаях тяжёлых обострений ХОБЛ, что выступает весомым основанием для продолжения дальнейших исследований и корректиров-

ки в этом направлении. Рациональное применение фторхинолонов также позволит снизить темпы нарастания антибиотикорезистентности к ним [14]. Однако в базе данных критериев STOPP/START отсутствуют рекомендации по применению антибактериальных средств. А в разделе EURO FORTA «Бактериальные инфекции и вакцинация» обращено внимание на рекомендательный характер этого раздела. Лечение бактериальных инфекций должно оцениваться индивидуально и соответствовать диагнозу и выделенным возбудителям. Тем не менее критерий START I содержит рекомендации по проведению ежегодной сезонной противогриппозной вакцинации и вакцинации против пневмококковой инфекции, по крайней мере, однократно после 65 лет в соответствии с национальными рекомендациями. Распределение вакцинации, как класс А по системе EURO FORTA, подчеркивает важность этих профилактических мероприятий. Поэтому эти рекомендации будут способствовать снижению обострений, бремени инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериям и применению антимикробных средств, являющихся ПНЛП для пожилых пациентов, а следовательно, предотвращению прогрессирования ХОБЛ.

Что касается бронхолитической терапии, то в соответствии с критерием START B1 пациентам с ХОБЛ рекомендуется регулярное назначение ДДБА или ДДАХ. Критерии EURO FORTA позволяют определить предпочтительную группу бронхолитиков. Для больных пожилого и старческого возраста первоочередными препаратами являются ДДАХ, так как количество и чувствительность холинэргических рецепторов по мере старения бронхолегочной системы не меняются, что приводит к адекватному бронхолитическому ответу на их введение. Отсутствие кардиотоксичности и тахифилаксии является еще одним аргументом в пользу предпочтительного использования ДДАХ у пожилых пациентов, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [25]. Эти преимущества объясняют отношение ДДАХ к классу А. Но при этом надо учитывать, что ДДАХ противопоказаны больным с закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы, что соответствует STOPP G3. В нашем исследовании частота встречаемости данного критерия составила 10,6%. По результатам Батюкиной С. В. и соавт. STOPP G3 был выявлен у 7,8% пациентов [26].

Система EURO FORTA позиционирует ДДБА как препарат группы В. Многочисленные исследования показали, что  $\beta_2$ -адренорецепторы при сохраняю-

щейся плотности с возрастом теряют чувствительность, что приводит к снижению ответа на введение  $\beta_2$ -агонистов. Кроме того, пожилые пациенты особенно уязвимы к развитию побочных эффектов этой группы препаратов. Одним из них является синдром «запирания бронхов», связанный с уменьшением просвета и дренажной функции бронхов. Также возможно развитие нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, сердечной недостаточности, гипокалиемии, особенно при одновременном приеме с тиазидными диуретиками, гипергликемии, что важно учитывать у пожилых пациентов с коморбидной патологией [2, 25]. Критерий START B2 указывает на необходимость назначения ИГКС пациентам с тяжелой ХОБЛ при ОФВ<sub>1</sub> меньше 50%, несмотря на то что по системе EURO FORTA регулярный длительный прием ИГКС сопряжен с потенциальным риском развития НПП и относится к группе С. Таким образом, необходимо иметь обоснованные критерии для назначения препаратов этой группы. Согласно клиническим рекомендациям решение применения ИГКС зависит от трёх основных факторов — выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и уровня эозинофилов [16].

По результатам нашего анализа фармакотерапии необходимость в назначении ИГКС была у 36,2% пациентов. В других исследованиях частота встречаемости START B1 (1,7–11,8%) и START B2 (7,5–8,8%) была значительно ниже. Это объясняется тем, что в них были включены пациенты с фибрилляцией предсердий и СД, а ХОБЛ являлась сопутствующей патологией [26–28].

В нашем исследовании 23,9% пациентов с тяжелой хронической гипоксемией получали постоянную кислородотерапию, что соответствует критерию EURO FORTA А. Однако в соответствии с критерием START B2 дополнительно выявлено 10,6% нуждающихся в данной терапии. Критерии STOPP позволяют оценить проводимую фармакотерапию с учётом сопутствующей патологии и совместно назначаемых препаратов. В нашем исследовании 4,4% пациентов получали пропранолол для лечения сопутствующей патологии (STOPP G4). По результатам Зырянова С. К. и соавт. частота встречаемости данного критерия составила всего 0,8% [22]. Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут приводить к развитию бронхоспазма, уменьшая эффект бронхолитиков, что нежелательно у пациентов с ХОБЛ. Критерий STOPP G5 показал, что 1,8% пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью получали бензодиазепины, способствующие усугублению состояния.

## Заключение / Conclusion

В результате проведённого ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования были изучены антибактериальная и бронхолитическая терапия у пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ преимущественно тяжёлого течения. Анализ показал высокий уровень назначения препаратов, обладающих существенным риском в применении у пожилых пациентов. Проведённый сравнительный анализ двух аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/START оценки применяемой фармакотерапии продемонстрировал необходимость их

совместного использования для достижения наиболее высоких результатов в обеспечении безопасности лечения пожилых пациентов, так как они успешно дополняют друг друга.

## 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.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Орлова Екатерина Алексеевна**  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: eorlova56@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>  
к. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina A. Orlova**  
Corresponding author  
e-mail: eorlova56@mail.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>  
PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

## Список литературы / References

1. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002 Aug 15;90(4):358-63. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02489-x.
2. Сердечно-сосудистые средства в гериатрии / С. К. Зырянов, Е. А. Ушкалова, О. И. Бутранова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 224 с. [Serdechno-sosudistye sredstva. Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-7527-0-SER-2023-1-224.
3. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations — the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596.
4. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(6):212-33. doi: 10.1177/2042098615613984.
5. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. International Validation of the Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly (TIME) Criteria Set: A Delphi Panel Study. *Drugs Aging.* 2021 Jun;38(6):513-521. doi: 10.1007/s40266-021-00855-5.
6. Кирилочев О.О., Тарханов В.С. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(3):106. [Kirilochev OO, Tarkhanov VS. The adverse drug reaction risk assessment of pharmacotherapy complications in elderly patients with mental disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020;(3):106. (In Russ.)] doi:10.17513/spno.29810.
7. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;74(6):679-700. doi: 10.1007/s00228-018-2446-0.
8. Monteiro L, Baptista S, Ribeiro-Vaz I, et al. Translation and cultural adaptation of MedStopper® — A web-based decision aid for deprescribing in older adults: A protocol. *PLoS One.* 2023 Apr 20;18(4):e0284464. doi: 10.1371/journal.pone.0284464.
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Age Ageing.* 2018 May 1;47(3):489.
10. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022 Mar;39(3):245-247. doi: 10.1007/s40266-022-00922-5. Epub 2022 Feb 23. Erratum in: *Drugs Aging.* 2022 Jun;39(6):485.
11. Soraci L, Cherubini A, Paoletti L, et al. Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient. *Drugs Aging.* 2023 Jun;40(6):499-526. doi: 10.1007/s40266-023-01019-3.
12. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
13. Li X, Zoller M, Fuhr U, et al. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):682-690. doi: 10.1093/jac/dky485.
14. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Левофлоксацин: соотношение "польза-риск". *Фарматека.* 2017;S2-17:36-42. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Levofloxacin: benefit-risk ratio. *Farmateka.* 2017;S2-17:36-42. (In Russ.)].
15. Liu NH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010 May 1;33(5):353-69. doi: 10.2165/11536360-000000000-00000.
16. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356-392. [Chuchalin AG, Avdeev SN,

- Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356-392. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
17. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94-102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Il'ina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(12):94-102. (In Russ.)]. doi 10.17116/terarkh2016881294-102.
18. Pazan F, Breunig H, Weiss C, et al. Higher FORTA (Fit FOR The Aged) scores are associated with poor functional outcomes, dementia, and mortality in older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Nov;78(11):1851-1859. doi: 10.1007/s00228-022-03389-w.
19. Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(11):57-64. [Tarlovskaya EI, Omarova YuV. Analysis of the compliance of the prescribed therapy with the EURO FORTA system in polymorbid patients of elderly and old age with CHF. *Kardiologiya*. 2021;61(11):57-64. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1619
20. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Jan-Feb;68:55-61. doi: 10.1016/j.archger.2016.09.003.
21. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Венгеровский А.И., Александрова Т.Н. Современные методы оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. *Клин. мед.* 2017;95(11):1042-1049. [Krasnova NM, Sychev DA, Vengerovskii AI, Aleksandrova TN. Current methods of optimization of pharmacotherapy in elderly patients in multidisciplinary hospital. *Klin. med.* 2017;95 (11):1042-1049. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1042-1049
22. Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., и др. Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):65-73. [Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):65-73. (In Russ.)] doi: 10.24411/2588-0519-2019-10064.
23. Ma Z, Tong Y, Zhang C, Liu L. Potentially inappropriate medications and potentially prescribing omissions in Chinese older patients: Comparison of two versions of STOPP/START. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Dec;45(6):1405-1413. doi: 10.1111/jcpt.13237.
24. Kara Ö, Arık G, Kızırlarlanoglu MC, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Aug;28(4):761-8. doi: 10.1007/s40520-015-0475-4.
25. Гериатрическая пульмонология : руководство для врачей / под ред. Е. С. Лаптевой, А. Л. Арьева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 160 с. [Geriatricheskaya pul'monologiya: Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Lapteva ES, Ar'ev AL, Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6488-5-LAG-2022-1-160.
26. Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., и др. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):57-65. [Batyukina SV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multi-speciality hospital. *Medical alphabet*. 2021;(1):57-65. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-1-57-65.
27. Кочетков А.И., Де В.А., Воеводина Н.Ю., и др. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «stoppp/start» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):47-56. [Kochetkov AI, De VA, Voevodina NYu, et al. Analysis of drug prescription appropriateness according to the STOPP/START criteria of the elderly patients with type 2 diabetes mellitus in the endocrinology department of a multi-speciality hospital. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):47-56. (In Russ.)] DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-47-56
28. Де В.А., Кочетков А.И., Черняева М.С. и др. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(5):32-42. [De VA, Kochetkov AI, Chernyaeva MS, et al. Primenenie STOPP/START-kriteriev u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s fibrillyatsiei predserdii i ishemicheskoi boleznyu serdtsa v otdelenii mnogoprofil'nogo statsionara. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(5):32-42. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-5-32-42.

# Прогнозирование общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом в динамике заболевания

© Марковцева М. В.<sup>1</sup>, Згуральская Е. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Технический Университет», Ульяновск, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Высокая распространённость хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов европейской популяции в пожилом и старческом возрасте диктует необходимость поиска общедоступного решения вопроса прогноза в этой когорте пациентов. Ранее была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент постановки диагноза. **Цель исследования:** оценить связь СКФ с выживаемостью пациентов ХЛЛ в динамике заболевания. **Материалы и методы:** исследовано 207 пациентов (98 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет с ХЛЛ А-С по Binet и известной общей выживаемостью. Ежегодно с 1 по 5 год течения заболевания учитывали максимальное значение СКФ пациента по формуле СКД-EPI. Данные обрабатывались методом интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации. **Результаты.** При значении СКФ более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение первого года заболевания, более 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение второго года заболевания, более 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение третьего года заболевания, более 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение четвертого и пятого годов заболевания пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet. В статье приведены показательные клинические примеры. **Заключение.** Получено, что значение СКФ у пациентов ХЛЛ планомерно снижается с течением заболевания, однако значение этого параметра в динамике заболевания можно рассматривать в качестве значимого фактора прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ. По результатам оформлена заявка на изобретение № 2023108368.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз; общая выживаемость; скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Марковцева М. В., Згуральская Е. Н. Прогнозирование общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом в динамике заболевания. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):66–71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-66-71>

**Поступила:** 29 июля 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Predicting the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease

© Maria V. Markovtseva<sup>1</sup>, Ekaterina N. Zguralskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>2</sup> — Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Abstract. Relevance.** The high prevalence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in elderly and senile patients of the European population dictates the need to find a publicly available solution to the problem of prognosis in this cohort of patients. Previously, a relationship was established between the survival of patients with CLL and the value of the glomerular filtration rate (GFR) at the time of diagnosis. **The purpose of the study:** to assess the relationship of GFR with the survival of CLL patients in the course of the disease. **Materials and methods:** 207 patients (98 men and 109 women) aged 45 to 80 years with CLL A-C according to Binet and known overall survival were studied. Annually from the 1st to the 5th year of the course of the disease, the maximum value of the patient's GFR was taken into account according to the CKD-EPI formula. The data was processed by data mining using a logical classification algorithm. **Results.** With a GFR value of more than 76 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the first year of the disease, more than 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the second year of the disease, more than 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the third year of the disease, more than 68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> during the fourth and fifth years of the disease, the patient will overcome the calculated parameters of the median survival for the corresponding stage of CLL according to Binet. Otherwise, the overall survival of the patient will be less than the calculated median survival according to Binet. This article provides illustrative clinical examples. **Conclusion.** It was found that the value of GFR in CLL patients gradually decreases with the course of the disease, however, the value of this parameter in the dynamics of the disease can be considered as a significant factor in predicting the survival of patients with CLL. Based on the results, an application for an invention No. 2023108368 was filed.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia; overall survival; glomerular filtration rate

**For citation:** Markovtseva MV, Zguralskaya EN. Predicting the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia in the dynamics of the disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):66–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-66-71>

**Received:** July 04, 2023. **Accepted:** August 10, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

Высокая распространённость хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) у пациентов европейской популяции в пожилом (60–75 лет) и старческом (более 75 лет) возрасте представляет на сегодняшний день актуальную проблему [1, 2]. Остро стоит и вопрос прогнозирования общей выживаемости (ОВ) в когорте этих пациентов, поскольку применяемые в современной клинической практике системы стадирования ХЛЛ *Rai KR и соавт.* (1975) [3] и *Binet JL и соавт.* (1981) [4] позволяют рассчитать лишь медиану выживаемости пациента. Предложенные в последнее время способы прогнозирования ХЛЛ несомненно совершили прорыв в своей области, однако все они требуют сложных генетических исследований, которые не всегда являются доступными: мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV), мутация TP53, делеция 13q14 и др. [5–11]. Подобная ситуация диктует необходимость продолжения поиска общедоступного решения вопроса прогноза у пациентов с ХЛЛ.

Ранее нами была установлена связь выживаемости больных ХЛЛ со значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [12, 13]: было получено, что при значении этого показателя более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент постановки диагноза можно говорить о том, что пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. Однако в динамике заболевания прогноз остаётся открытым.

**Цель исследования / The purpose of the study:** оценить связь СКФ с выживаемостью пациентов ХЛЛ в динамике заболевания.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Исследовано 207 пациентов (98 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 45 до 80 лет с ХЛЛ А–С по Binet и известной ОВ. Пациенты наблюдались в гематологическом отделении ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» в период с 01.2010 по 06.2022 года. Ежегодно с 1 по 5 год течения заболевания учитывали максимальное значение СКФ пациента по формуле СКД-ЕРІ [14]. Из исследования

исключались пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и иными паранеопластическими процессами.

Для исследования применялся метод интеллектуального анализа данных с использованием логического алгоритма классификации. Объекты выборки были разделены на два непересекающихся класса: К1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой медианы ОВ 85 — пациентов) и К2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой медианы ОВ — 122 пациента). Упорядоченная последовательность значений по этому признаку разбивалась на два непересекающихся интервала  $[c_1; c_2]$ ,  $(c_2; c_3]$ , по значению критерия [15]:

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

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

## Результаты / Results

Наиболее значимая разделимость между классами была по показателю СКФ по СКД-ЕРІ при значении критерия (1) равном 0,8068, поэтому в дальнейшем данный показатель изучался более подробно.

В качестве границы (порога) между классами использовалось значение:

$$G = (c_2 + b) / 2, \quad (2)$$

где  $b (b > c_2)$  — ближайшее к  $c_2$  значение признака из  $(c_2; c_3]$ . Значения границ интервалов признака при максимальном значении критерия (1) представлены в таблице 1. Число объектов уменьшается со временем, т. к. из рассмотрения автоматически исключались умершие пациенты.

Таблица 1

## Границы интервалов количественного признака

Table 1

## The boundaries of the intervals of the quantitative feature

Этап обследования	Число объектов	СКФ по СКD-EPI	
		Границы интервалов	граница
Постановка диагноза	207	[42..75 ] (75..99)	75,5
Через 12 месяцев	190	[40..74 ] (74..94)	75,0
Через 24 месяца	171	[42..72 ] (72..92)	73,5
Через 36 месяцев	143	[41..69 ] (69..92)	69,5
Через 48 месяцев	141	[41..66 ] (66..92)	67,0
Через 60 месяцев	119	[52..64 ] (64..90)	66,0

Таблица 2

## Устойчивость разбиения признака на непересекающиеся интервалы

Table 2

## Stability of splitting a feature into disjoint intervals

Этап обследования	Число объектов	СКФ по СКD-EPI (устойчивость разбиения)
Постановка диагноза	207	0,9326
Через 12 месяцев	190	0,9103
Через 24 месяца	171	0,9022
Через 36 месяцев	143	0,9217
Через 48 месяцев	141	0,9015
Через 60 месяцев	119	0,8802

Как видно из таблицы 1 значение признака СКФ по СКD-EPI при прогнозировании общей выживаемости больных ХЛЛ монотонно снижается с течением времени от 75,5 до 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Для обоснования выбора порога между классами вычислялась устойчивость разбиения признака на непересекающиеся интервалы [16].

Как видно из таблицы 2, значение устойчивости разбиения признака на непересекающиеся интервалы монотонно убывает.

Таким образом, полученные результаты показывают, что при значении СКФ по формуле СКD-EPI более 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение первого года заболевания, более 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение второго года заболевания, более 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение третьего года заболевания, более 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение четвертого и пятого годов заболевания позволяет говорить о том, что пациент преодолет расчётные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае — общая выживаемость пациента будет меньше расчётной медианы выживаемости по Binet.

## Для иллюстрации приводим клинические примеры

*Клинический пример 1.* Больной Т. В возрасте 55 лет при текущем медицинском осмотре в марте 2012 года в общем анализе крови выявлен абсолютный лимфоцитоз, направлен на консультацию к гематологу. Жалоб активно не предъявлял. При обследовании общее состояние удовлетворительное. Размеры периферических лимфатических узлов, печени и селезёнки в норме. В общем анализе крови: эритроциты —  $4,81 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 148 г/л, лейкоциты —  $21,1 \times 10^9/л$ , лимфоциты — 63% (абсолютное количество —  $13,3 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $211 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 48%. На основании клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз хронического лимфолейкоза, стадия А по Binet.

## Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

## The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	96	92	95	92	90	92
Медиана выживаемости по стадии Binet	Более 120 мес.					
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 120 мес.					
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	Более 136 мес.					

*Клинический пример 2.* Больная К. В возрасте 68 лет в мае 2015 г. установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. На момент постановки диагноза отмечались жалобы на слабость и повышенную утомляемость, периодически беспричинный субфебрилитет, увеличение поднижнечелюстных, подмышечных лимфатических узлов. При объективном осмотре указанные группы лимфатических узлов увеличены до

2,5–3 см, мягко-эластической консистенции, зафиксирована гепатоспленомегалия (печень + 2 см, селезёнка + 5 см). В общем анализе крови: эритроциты —  $5,2 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 120 г/л, лейкоциты —  $34,2 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 68% (абсолютное количество —  $23,3 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $194 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 63%.

**Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость**  
**The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival**

Показатель	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79	75	65	64	62
Медиана выживаемости по стадии Binet	60 мес.				
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 60 мес.	Более 60 мес.	Менее 60 мес.	Менее 60 мес.	Менее 60 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	53 месяца				

*Клинический пример 3.* Больной З. В сентябре 2015 г. в возрасте 69 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. На момент постановки диагноза больной предъявлял жалобы на слабость, повышенную утомляемость, периодические подъёмы температуры тела до субфебрильных цифр, увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние удовлетворительное. Периферические лимфа-

тические узлы, доступные пальпации, увеличены до 2 см, мягко-эластической консистенции, печень + 3 см, селезёнка + 6 см. В общем анализе крови: эритроциты —  $4,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 136 г/л, лейкоциты —  $24,8 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 73% (абсолютное количество —  $18,1 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $182 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 59%.

**Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость**  
**The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival**

Показатель	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77	78	75	76	72
Медиана выживаемости по стадии Binet	60 мес.				
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 60 мес.				
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	71 месяц				

*Клинический пример 4.* Больной Н. В мае 2016 г. в возрасте 75 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С по Binet. На момент постановки диагноза больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, утомляемость, периодические подъёмы температуры тела до фебрильных цифр,

увеличение в объёме живота, подмышечных, надключичных, поднижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние средней степени тяжести. Периферические лимфатические узлы увеличены до 3 см, мягко-эластической консистенции, печень + 6 см, селезёнка + 16 см. В об-

щем анализе крови: эритроциты —  $2,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 106 г/л, лейкоциты —  $100,8 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 93% (абсолютное количество —  $93,7 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $98 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 89%.

#### Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

#### The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2016 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	47
Медиана выживаемости по стадии Binet	24 мес.
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Менее 24 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	11 мес.

*Клинический пример 5.* Больная Б. В мае 2017 г. в возрасте 70 лет установлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С по Binet. На момент постановки диагноза предъявляла жалобы на слабость, утомляемость, частые явления инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей с подъёмом температуры тела до субфебрильных цифр (более 4 раз в год), увеличение в объёме живота, подмышечных, надключичных, поднижнечелюстных, заднешейных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние средней степени тяжести. Периферические лимфатические узлы увеличены до 3–4 см, мягко-эластической консистенции, печень + 5 см, селезёнка + 12 см. В общем анализе крови: эритроциты —  $2,82 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 105 г/л, лейкоциты —  $92,4 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты — 83% (абсолютное количество —  $76,7 \times 10^9/л$ ), тромбоциты —  $105 \times 10^9/л$ . При исследовании миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 74%.

#### Динамика СКФ в течение наблюдения пациента и его выживаемость

#### The dynamics of GFR during the patient's follow-up and his survival

Показатель	2017 год	2018 год	2019 год
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76	76	74
Медиана выживаемости по стадии Binet	24 мес.		
Ожидаемая продолжительность жизни по результатам проведённого исследования	Более 24 мес.	Более 24 мес.	Более 24 мес.
Фактическая выживаемость на фоне ХЛЛ	34 месяца		

#### Основные выводы / Conclusion

Таким образом, результаты проведённых исследований показывают, что значение СКФ у пациентов ХЛЛ планомерно снижается с течением заболевания, однако значение этого параметра можно рассматривать в качестве значимого фактора прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ в динамике заболевания. По полученным результатам оформлена заявка на изобретение № 2023108368.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской помощи.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марковцева Мария Владимировна  
Автор, ответственный за переписку

e-mail: mmark7@yandex.ru

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

SPIN-код: 3940-1833

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

Згуральская Екатерина Николаевна

e-mail: iatu@inbox.ru

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

к. т. н., с. н. с., Ульяновский государственный  
технический университет, Ульяновск, Российская  
Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Maria V. Markovtseva

Corresponding author

e-mail: mmark7@yandex.ru

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

SPIN code: 3940-1833

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

Ekaterina N. Zguralskaya

e-mail: iatu@inbox.ru

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

PhD, Cand. Sci. Tech., senior researcher Ulyanovsk State  
Technical University, Ulyanovsk, Russian Federation

## Список литературы / References

- World Health Organization Global Health Observatory Data Repository, Mortality and Global Health Estimates 2012. <https://apps.who.int/gho/data>.
- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 2. — М.: Практика, 2018. — 1264 с. [Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniia zaboлевanii sistemy krovi. Ed by VG Savchenko. In two volumes. Volume 2. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.)].
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46:219-234.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198-206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910-6. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
- Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):742-51. doi: 10.1182/blood-2005-05-2093. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16179374.
- Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007 Dec;21(12):2442-51. doi: 10.1038/sj.leu.2404935.
- Никитин Е.А., Луговская С.А., Варламова Е.Ю., и др. Факторы, предсказывающие полную ремиссию и рефрактерность к терапии у первичных больных ХЛЛ, получающих режим FCR. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(3):16. Конгресс гематологов России. Москва, 2-4 июля 2012 года. [Nikitin EA, Lugovskaya SA, Varlamova EYu, et al. Factors predicting complete remission and refractoriness to therapy in primary CLL patients receiving FCR regimen. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2012;57(3):16. Congress of Hematologists of Russia. Moscow, July 2-4, 2012. (In Russ.)].
- International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779-790. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
- Обухова Т.Н., Кислова М.И., Никитин Е.А., и др. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):75-89. [Obukhova TN, Kislova MI, Nikitin EA, et al. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(1):75-89. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89.
- Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Гены иммуноглобулинов и стереотипные антигенные рецепторы при хроническом лимфолейкозе и других лимфопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):70-79. [Biderman BV, Sudarikov AB. Immunoglobulin genes and stereotyped antigenic receptors in chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative diseases. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(1):70-79. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-70-79.
- Патент № 2725877 С1 Российская Федерация, МПК G01N33/70 Способ прогнозирования общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом мужского пола в стадии А-С: 2020106661 : заявл. 11.02. 2020: опубл. 7.7.2020 / Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. — EDN LTEUND. [Patent No. 2725877 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/70 Method for predicting the overall survival of patients with chronic male lymphocytic leukemia in stage A-C: 2020106661 : application 11.02. 2020: publ. 7.20 / Markovtseva MV, Zguralskaya EN. EDN LTEUND (In Russ.)].
- Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. Прогнозирование хронического лимфолейкоза с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Качественная Клиническая Практика*. 2022;(3):31-34. [Markovtseva M.V., Zguralskaya E.N. Chronic lymphocytic leukemia prediction using data mining methods. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):31-34. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-31-34.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
- Згуральская Е.Н. Устойчивость разбиения данных на интервалы в задачах распознавания и поиск скрытых закономерностей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2018;20(4(3)):451-455. [Zguralskaya EN. Sustainability of dividing data in intervals in the problems of recognition and searching for hidden laws. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2018;20(4(3)):451-455. (In Russ.)].
- Игнатиев Н.А. Вычисление обобщённых показателей и интеллектуальный анализ данных. *Автоматика и телемеханика*. 2011;(5):183-190. [Ignatiev N.A. Calculation of generalized indicators and data mining. *Autom. Remote Control*. 2011;72(5):1068-1074. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0005117911050146.