

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 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.	Незванов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спасский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартау Э. Э.	Фитилёв С. Б.
Зурдинова А. А.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Красильникова А. В.	Явелов И. С.

Выпускающая группа:

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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 30.12.2023
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»

Журнал выходит с 2001 г.

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

ISSN 2588-0519

Журнал включён в перечень ВАК

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

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.

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

Сайты

PharmacoKinetica.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

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности
возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной
терапии многопрофильного стационара

Бутранова О. И., Зырянов С. К., Горбачева А. А., Пуцман Г. А. 4

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономический анализ применения лекарственных препаратов для
лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда

Фокина Д. С., Жукова О. В., Хохлов А. Л., Волкова С. А. 15

Клинико-экономическая оценка способов дистанционного обучения
и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов
с сахарным диабетом

Омельяновский В. В., Федяева В. К. 25

Фармакоэкономическое исследование эффективности
цитогенетических исследований у пациентов с множественной
миеломой перед назначением терапии первой линии

*Заболотнева Ю. А., Губкин А. В., Лысенко И. Б., Камаева И. А.,
Шахзадова А. О., Крысанов И. С., Гуревич К. Г.* 40

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения параметра времени первого скрининга пациентов
и его деривативов во время набора пациентов в клинических
исследованиях II–III фаз

Милованов С. С. 55

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Качество жизни пациентов с разными формами гемофилии
(на примере Нижегородской области)

Фокина Д. С., Жукова О. В., Волкова С. А., Хохлов А. Л. 58

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор

Башимаков Ю. Э., Федосеев А. Н., Денисова В. Е. 68

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Разработка модели дифференциальной диагностики
внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного
поражения лёгких у госпитализированных взрослых пациентов

*Купрюшина О. А., Стрелкова Д. А., Яснева А. С., Рачина С. А.,
Авдеев С. Н., Власенко А. Е., Федина Л. В., Иванова О. В.,
Каледина И. В., Ананичева Н. А.* 78

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Микробиологический мониторинг многопрофильной медицинской
организации: основа стратегического планирования в рамках
реализации эпидемиологической безопасности

Боброва О. П., Фетисов А. О., Зырянов С. К. 86

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Эффективность ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите:
систематический обзор и метаанализ

Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. 96

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Экономические аспекты расширения программы льготного лекарственного
обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями средствами
эффективного контроля гиперхолестеринемии

Обухова О. И., Богомазова А. С., Мешков А. Н., Ежов М. В. 108

КНИЖНАЯ ПОЛКА

Рецензия на книгу «Практические вопросы рациональной
антибактериальной терапии»

Сычев Д. А. 120



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: 30.12.2023
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partynyy 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
Pharmacokinetics.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

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

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Analysis of the infectious agents structure and antibiotic resistance
parameters in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital
Butranova OI, Zyryanov SK, Gorbacheva AA, Putsman GA 4

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Economic analysis of the use of drugs for the treatment of hemophilia A,
B and Willebrand's disease
Fokina DS, Zhukova OV, Khokhlov AL, Volkova SA 15

Clinical-economic evaluation of distance education and blood glucose
level monitoring in adults with diabetes mellitus
Omelyanovskiy VV, Fediaeva VK 25

Pharmacoeconomic study of the effectiveness of cytogenetic studies
in patients with multiple myeloma before prescribing first-line therapy
*Zabolotneva YuA, Gubkin AV, Lysenko IB, Kamaeva IA, Shakhzadova AO,
Krysanov IS, Gurevich KG* 40

CLINICAL TRIALS

Changing the first screening parameter for patients and its derivatives
in phase II–III clinical studies
Milovanov SS 52

QUALITY OF LIFE

Quality of life of patients with different forms of hemophilia
on the example of Nizhny Novgorod region
Fokina DS, Zhukova OV, Volkova SA, Khokhlov AL 58

LITERATURE REVIEW

Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review
Bachmakov IE, Fedoseev AN, Denisova VE 68

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Development of a model for differential diagnosis of community-acquired
bacterial pneumonia and viral lung injury in hospitalized adult patients
*Kupriushina OA, Strelkova DA, Yasneva AS, Rachina SA, Avdeev SN,
Vlasenko AE, Fedina LV, Ivanova OV, Kaledina IV, Ananicheva NA* 78

EPIDEMIOLOGY

Microbiological monitoring of a multidisciplinary medical organization:
the basis of strategic planning in the framework of the implementation
of epidemiological safety
Bobrova OP, Fetisov AO, Zyryanov SK 86

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

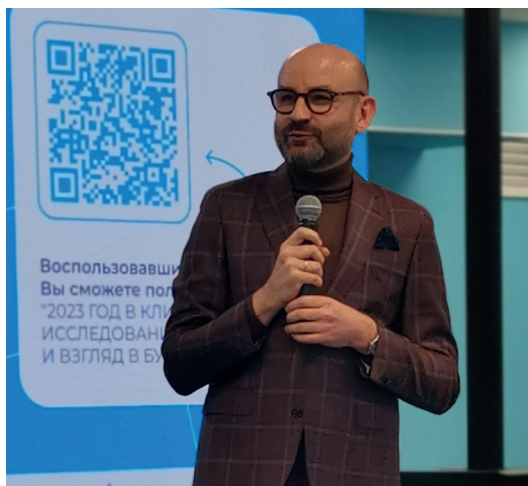
Effectiveness of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic
review and meta-analysis
Alexey E. Cheberda, Dmitry Yu. Belousov 96

PROVISION OF DRUGS

Economic aspects of the cardiology program expansion of additional drugs
provision by effective lipidlowering drugs for hypercholesterol control
*Olga I. Obukhova, Anna S. Bogomazova, Alexey N. Meshkov,
Marat V. Ezhov* 108

BOOKSHELF

Review of the book "Practical issues of rational antibacterial therapy"
Sychev DA 120



Дорогие друзья!

Рады представить вам очередной выпуск нашего журнала. Он не обычен — большая часть публикуемых сегодня работ посвящена проблеме антибиотикорезистентности и разработке путей её преодоления. И это, конечно же, не случайно.

Всемирной организацией здравоохранения проблема устойчивости к антибиотикам воспринимается как угроза глобальной стабильности, а на уровне отдельных стран — как угроза национальной безопасности. На 68 Всемирной ассамблее здравоохранения (резолюция WHA68.7 от 26.05.2015 г.) был утверждён «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам», подписанная, наряду с другими странами, и Российской Федерацией.

В Российской Федерации на законодательном уровне антимикробная резистентность рассматривается как фактор биологической угрозы. Принят целый комплекс мер, направленных на защиту населения и окружающей среды. С 2017 года реализуется «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года». Стратегия определяет задачи по сдерживанию угрозы, связанной с распространением антимикробной резистентности и является основой для организации деятельности и взаимодействия органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации, органов местного самоуправления, государственных и иных организаций, принимающих участие в реализации мер, направленных на предупреждение и ограничение распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Для достижения целей Стратегии в 2018 году был представлен План мероприятий по её реализации, который предусматривает нормативно-правовое регулирование отношений в области предупреждения распространения антимикробной резистентности, осуществление мер, исключающих бесконтрольное применение противомикробных лекарственных препаратов, а также обеспечение отдельных мероприятий по предупреждению распространения антимикробной резистентности.

Безусловно, клинические фармакологи находятся на переднем крае борьбы с антибиотикорезистентностью, поэтому публикуемые сегодня работы позволят нам углубить свои представления о фенотипах резистентности и разработать актуализированные подходы к выбору антимикробного препарата как на стационарном, так и на амбулаторном этапе.

Не остались без внимания в работах, публикуемых сегодня, и проблемы лечения социально-значимых заболеваний — сахарного диабета, хронической болезни почек, ревматоидного артрита, гемофилии. Интерес, безусловно, представляет и исследование, посвящённое оценке качества жизни, и работа, посвящённая совершенствованию методологии проведения предрегистрационных клинических исследований.

Итак, много нового, актуального, важного ждёт вас на страницах данного выпуска. И, как всегда, надеемся на ваши отклики и суждения о прочитанном.

Всегда ваш,
Сергей Кенсаринович Зырянов
Главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»

Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара

© Бутранова О. И.^{1,2}, Зырянов С. К.^{1,2,3}, Горбачева А. А.^{1,2}, Пуцман Г. А.^{2,3}

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

² — ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация

³ — ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Нозокомиальные инфекции являются распространённым осложнением, возникающим у пациентов, проходящих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Микроорганизмы, характеризующимися множественной лекарственной устойчивостью, являются одним из значимых факторов риска летального исхода у данной категории больных. **Цель.** Изучение структуры возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ и параметров их антибиотикорезистентности. **Материалы и методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации взрослых пациентов с диагностированной в ОРИТ инфекцией, проходивших лечение в ГКБ № 24 ДЗМ в период 20.08.2022 — 31.07.2023 (199 историй болезни, ИБ). В анализ (пол, возраст пациентов, локализация инфекционного процесса, данные о структуре возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам) включали ИБ с данными о бактериальном посеве ($n=141$). **Результаты.** В структуре возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ преобладает грамотрицательная микрофлора (54 %). Среди возбудителей с клинически значимым ростом основными являлись *K. pneumoniae* (22 %), *Candida* spp. (20 %) и *Staphylococcus* spp. (19 %). *K. pneumoniae* характеризовалась резистентностью к бета-лактамам, аминогликозидам, левофлоксацину, наибольшая чувствительность отмечалась к колистину, 88,9 %. Кандиды были в абсолютном большинстве чувствительными ко всем использованным препаратам. Среди стафилококков чаще всего встречался *S. aureus* (70 % резистентность к ампициллину и цефокситину). **Заключение.** В структуре возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ было выявлено доминирование таких представителей ESKAPE (наиболее прогностически важных микроорганизмов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), как *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. Для всех указанных микроорганизмов за исключением стафилококков был продемонстрирован высокий уровень антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; грамотрицательная микрофлора; пациенты в критических состояниях; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Бутранова О. И., Зырянов С. К., Горбачева А. А., Пуцман Г. А. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-4-14>

Поступила: 18.10.2023. **В доработанном виде:** 21.11.2023. **Принята к печати:** 28.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Analysis of the infectious agent's structure and antibiotic resistance parameters in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital

© Olga I. Butranova^{1,2}, Sergey K. Zyryanov^{1,2,3}, Anastasia A. Gorbacheva^{1,2}, Gleb A. Putsman^{2,3}

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² — Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ — City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. Nosocomial infections are a common complication in patients treated in the intensive care unit (ICU). Microorganisms with multidrug resistance are one of the significant risk factors for death in this category of patients. **Aim.** To study structure of infectious agents in ICU patients and parameters of their antibiotic resistance. **Materials and methods.** Retrospective pharmacoepidemiological study of medical records of adult patients with infections diagnosed in ICU who were treated in City Clinical Hospital No. 24 of the Department of Health (Moscow, Russian Federation) in the period 08/20/2022 — 07/31/2023 ($n=199$). The analysis (gender, age of patients, localization of the infectious process, data on the structure of pathogens and sensitivity to antibacterial drugs) included records with data on bacterial culture ($n=141$).

Results. In the structure of pathogens detected in ICU patients, gram-negative microflora predominated (54 %). Among the pathogens with a clinically significant growth, leaders were *K. pneumoniae* (22 %), *Candida* spp. (20 %) and *Staphylococcus* spp. (19 %). *K. pneumoniae* was characterized by resistance to beta-lactams, aminoglycosides, and levofloxacin, the highest susceptibility was reported to colistin, 88.9 %. *Candida* spp. was overwhelmingly susceptible to all drugs used. Among Staphylococcaceae, *S. aureus* was the most common (70 % resistance to ampicillin and cefoxitin). **Conclusion.** In the structure of infectious agents detected in ICU patients, a predominance of ESKAPE pathogens (the most prognostically important microorganisms: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) was observed, including *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. For all these microorganisms, except for Staphylococcaceae, a high level of antibiotic resistance was demonstrated.

Keywords: antibiotic resistance; gram-negative microflora; critically ill patients; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Butranova OI, Zyryanov SK, Gorbacheva AA, Putman GA. Analysis of the infectious agent's structure and antibiotic resistance parameters in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = Good Clinical Practice. 2023;(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-4-14>

Received: 18.10.2023. **Revision received:** 21.11.2023. **Accepted:** 28.11.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Пациенты, находящиеся в ОРИТ, характеризуются высоким риском развития инфекций нижних отделов дыхательных путей (ИНДП), мочевыводящих путей (ИМВП) и катетер-ассоциированных инфекций (КАИ), что связано с широким использованием инвазивных процедур у данного контингента больных. Распространённость инфекций в ОРИТ в РФ по данным исследования ЭРГИНИ 2013 составила 26,28% [1]. Уже через двое суток пребывания в ОРИТ (отчёт Европейского центра профилактики и контроля заболеваний за 2018 год) минимум одна внутрибольничная инфекция выявляется у 7,4% пациентов [2]. Результаты клинических исследований, посвящённых изучению инфекций в ОРИТ, свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы для мирового здравоохранения. Доля пациентов с подтверждёнными инфекциями в ОРИТ может составлять от 27,9% (анализ практики одного госпиталя в Северной Индии) [3] до 56% (данные 1150 клинических центров 88 стран, исследование EPIC III) [4]. По данным Vincent JL et al. (2020 г.) наибольшая распространённость инфекций в ОРИТ характерна для стран азиатского региона и Ближнего Востока — 60% [4]. Общая частота инфекций в ОРИТ согласно данным национального ретроспективного исследования в Иране составила 96,61 на 1000 пациентов или 16,82 на 1000 пациенто-дней [5].

Инфекции значительно увеличивают длительность госпитализации в целом и пребывания в ОРИТ в частности, потребность в дополнительных инвазивных процедурах и большем объёме фармакотерапии. По данным регистра респираторной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (RETAS) инфекционные осложнения при искус-

ственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ассоциировались со статистически значимым увеличением длительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ и более высокой летальностью ($p < 0,001$) [6]. По данным E Silva LGA et al. (2023 г.) отношение шансов (ОШ) летального исхода при наличии инфекции составило для пациентов в ОРИТ 4,305 (95% доверительный интервал, ДИ: 3,195–5,912, $p < 0,001$) [7]. Анализ 210 исследований (с 1985 по 2021 год) обнаружил тенденцию роста среднего показателя смертности среди пациентов ОРИТ, находившихся на ИВЛ, при этом данные большинства исследований демонстрировали значение летальности, находящееся в пределах от 15 до 30% [8].

Значимый вклад в рост показателей смертности вносит рост удельной доли резистентных микроорганизмов в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ [3].

Изучение микробного профиля пациентов в ОРИТ и показателей антибиотикорезистентности возбудителей является актуальной задачей, направленной на оптимизацию фармакотерапии данного контингента пациентов и улучшение исходов.

Цель исследования / The purpose of research: изучение структуры возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ и параметров их антибиотикорезистентности.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации взрослых пациентов с диагностированной в ОРИТ инфекцией, проходивших лечение в ГКБ №24 ДЗМ в период 20.08.2022–31.07.2023. Критерии включения: наличие диагноза, подтверждающего инфекционное заболевание, установленного во время пребывания

пациента в ОРИТ. Критерии невключения: установление диагноза инфекционного заболевания до момента госпитализации в ОРИТ. Методом случайных чисел было выбрано 199 историй болезни (ИБ), среди которых в анализ были включены те, где присутствовали данные о бактериальном посеве ($n=141$). Анализировали характеристики пациентов (пол, возраст, локализация инфекционного процесса), а также данные о структуре возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), присутствовавшие в медицинской документации. Исходная идентификация микроорганизмов в лаборатории осуществлялась методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация). Чувствительность к АБП определялась автоматизированным диско-диффузионным методом. Клинически значимый рост микроорганизмов устанавливался в следующих случаях:

- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов мокроты;
- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов мочи;
- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов смывов с поверхности кожи и ран;
- $>10^4$ КОЕ/мл для образцов аспирата из бронхов, бронхоальвеолярного лаважа;

Любое значения для образцов крови и смывов с внутренней поверхности сосудистых катетеров.

Статистический анализ включал методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение (SD), min, max).

Результаты / Results

Общая выборка включала 199 ИБ (пациенты с диагностированными инфекциями в ОРИТ). Средний возраст пациентов составил $67,0 \pm 14,5$ (min — 21, max — 100) лет, доля женщин — 51,2% ($n=102$).

Данные о бактериальных посевах были отмечены в 70,89% ($n=141$) ИБ, из них рост был обнаружен в 70,92% ($n=100$). Средний возраст пациентов, в посевах которых отмечался рост микроорганизмов, составил $64,7 \pm 13,3$ (min — 24, max — 99) года, доля женщин — 53% ($n=53$). Средняя продолжительность госпитализации составила $20,1 \pm 9,9$ (min — 2, max — 56) дней. В анализ были включены 113 посевов с клинически значимым ростом, полученных от 100 пациентов. Исследуемые материалы были преимущественно представлены мокротой ($n=67$) и мочой ($n=28$), посева крови выполнялись в 12, прочих материалов — в 6 случаях.

В структуре инфекций пациентов с обнаруженным ростом в бактериальном посеве ($n=100$) ли-

дировали ИНДП (67%, $n=67$) и ИМВП (28%, $n=28$). КАИ отмечались в 3% ($n=3$), в 2% ($n=2$) у пациентов был диагностирован криптогенный сепсис.

Анализ числа микроорганизмов, одновременно идентифицированных в бактериальных посевах, обнаружил, что в 31% ($n=35$) оно составляло 2 и более, максимальное число было равно 6 (3,5%, $n=4$), рис. 1.

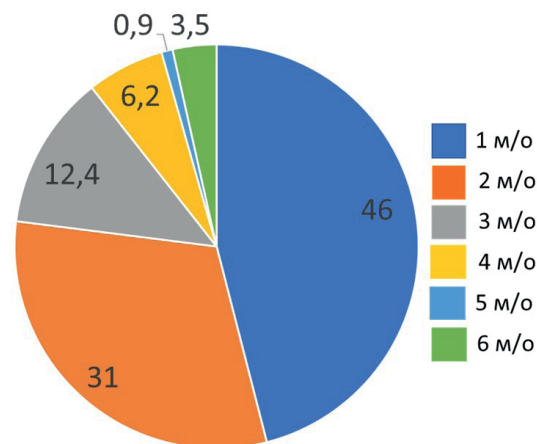


Рис. 1. Структура посевов по числу одновременно идентифицируемых микроорганизмов (м/о), %

Fig. 1. Structure of crops by the number of simultaneously identifiable microorganisms (m/o), %

Наибольшее число идентифицированных ассоциаций микроорганизмов было выявлено в посевах мокроты, где 2 и более возбудителей присутствовали в 53,7% (36/67) случаях. В посевах мочи 2 и более микроорганизма были определены в 28,6 (8/28), в посевах крови — в 33,3% ($n=4$) в прочих посевах — в 16,87% ($n=1$).

Анализ структуры возбудителей обнаружил, что в 28,3% ($n=32$) посевов присутствовали только грамотрицательные бактерии, в 17,7% ($n=20$) — только грамположительные, комбинация грамотрицательных и грамположительных бактерий была отмечена в 21,2% ($n=24$), исключительно анаэробы были идентифицированы в 2-х случаях (1,8%). Сочетание бактерий и грибов было выявлено в 23,9% ($n=27$). Грибы в качестве единственных возбудителей были обнаружены в 8 посевах (7,1%).

В посевах мокроты ($n=67$) в структуре возбудителей лидирующая роль принадлежала кандидам, *Candida* spp., — 22% ($n=26$). Подробная структура микроорганизмов, идентифицированных в мокроте, представлена в табл. 1.

В посевах мочи ($n=28$) наибольшая частота была характерна для *E. coli* 32,2% ($n=10$), структура возбудителей, идентифицированных в моче, представлена в табл. 2.

Таблица 1

Структура возбудителей,
идентифицированных в образцах мокроты

Table 1

Structure of pathogens identified in sputum samples

Возбудители	n (118)	%
<i>Candida</i> spp.	26	22,0
<i>Staphylococcus</i> spp.	19	16,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15,2
<i>Neisseria</i> spp.	15	12,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	11,9
<i>Streptococcus viridans</i>	9	7,6
<i>E. coli</i>	4	3,4
<i>Enterococcus</i> spp.	4	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1,7
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,9

Среди возбудителей, обнаруженных в посевах крови ($n=12$), основными являлись стафилококки — 56,3% ($n=9$). Структура микроорганизмов, идентифицированных в образцах крови, представлена в табл. 3.

Анализ прочих посевов выявил 7 возбудителей, детальные данные приведены в табл. 4.

Следующий этап исследования — идентификация среди вышеперечисленных микроорганизмов тех, у кого был отмечен клинически значимый рост. Число посевов с клиническим значимым ростом составило 59,3% ($n=67$), общее число микроорганизмов — 105.

Таблица 2

Структура возбудителей,
идентифицированных в образцах мочи

Table 2

Structure of pathogens identified in urine samples

Возбудители	n (31)	%
<i>E. coli</i>	10	32,2
<i>Candida</i> spp.	7	22,6
<i>Enterococcus</i> spp.	7	22,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9,7
<i>Citrobacter koseri</i>	2	6,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,2

Таблица 3

Структура возбудителей,
идентифицированных в образцах крови

Table 3

Structure of pathogens identified in blood samples

Возбудители	n (16)	%
<i>Staphylococcus</i> spp.	9	56,3
<i>Candida albicans</i>	3	18,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5
<i>E. coli</i>	2	12,5

Среди посевов мокроты клинически значимый рост был отмечен в 34. Число возбудителей с клинически значимым ростом — 61. Основные включали *K. pneumoniae* (29,5%, $n=18$), *Candida* spp. (18%, $n=11$) и *A. baumannii* (18%, $n=11$), рис. 2.

Таблица 4

Структура возбудителей, идентифицированных в посевах прочих биологических образцов

Table 4

Structure of pathogens identified in crops of other biological samples

Возбудители	n (7)	%	Анализируемый материал
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	28,57	Аспират из бронхов ($n=1$), смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$)
<i>Candida</i> spp.	2	28,57	Смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	28,57	Смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$), бронхоальвеолярный лаваж ($n=1$)
<i>E. coli</i>	1	14,29	Смыв с раневой поверхности ($n=1$)

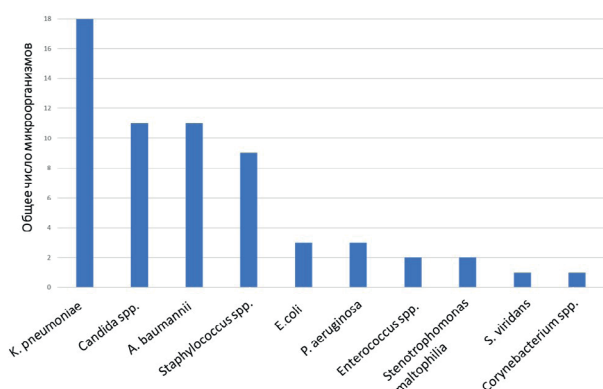


Рис. 2. Структура возбудителей (мокрота), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 2. Structure of pathogens (sputum), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

В посевах мочи клинический значимый рост микроорганизмов отмечался в 17 случаях, общее число возбудителей составило 21. Наиболее часто встречалась *Klebsiella pneumoniae* (28,5%, $n=6$) и *Candida spp.* (23,8%, $n=5$), рис. 3.

В 12 посевах крови был выявлен клинический значимый рост 16 микроорганизмов, среди которых наиболее распространёнными являлись стафилококки, рис. 4.

Посевы прочих биообразцов продемонстрировали клинически значимый рост во всех случаях, в структуре возбудителей доминировал золотистый стафилококк (табл. 4).

В целом, среди всех возбудителей с клинически значимым ростом на долю грамотрицательных бактерий приходилось 54%. Среди всех возбудителей наибольшая лидирующая роль принадлежала

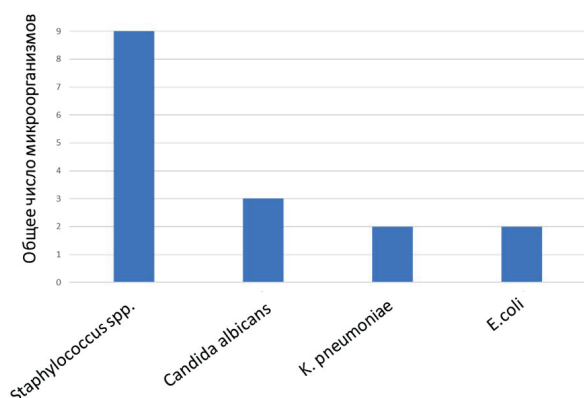


Рис. 4. Структура возбудителей (кровь), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 4. Structure of pathogens (blood), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

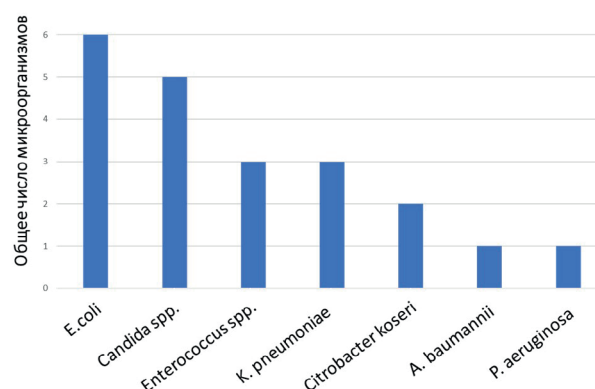


Рис. 3. Структура возбудителей (моча), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 3. Structure of pathogens (urine), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

Klebsiella pneumoniae (22%, 23/105), кандидам (20%, 21/105) и стафилококкам (19%, 20/105), рис. 5.

Среди выявленных кандид наиболее часто встречалась *Candida albicans* (90,5%, 19/21). Прочие включали *Candida tropicalis* (1/21) и *Candida parapsilosis* (1/21). Среди стафилококков лидером по частоте выявления был *S. aureus* (50%, 10/20), прочие были представлены *S. epidermidis* (40%, 8/20), *S. hominis* (5%, 1/20) и *S. haemolyticus* (5%, 1/20). Анализ чувствительности к АБП проводился среди возбудителей, продемонстрировавших клинически значимый рост. *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* обнаружили чувствительность исключительно к колистину; *E. coli* была преимущественно резистентна к нитроксолину, ампициллину, цефазолину и цефепиму; *S. maltophilia* характеризовалась резистентностью абсолютно ко всем АБП, использованным в тестах, табл. 5.

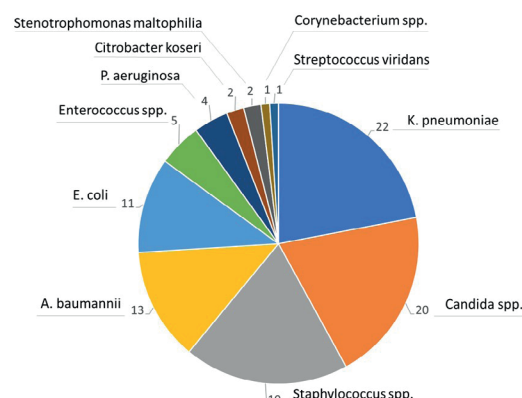


Рис. 5. Общая структура возбудителей с клинически значимым ростом, %

Fig. 5. General structure of pathogens with clinically significant growth, %

Таблица 5

Показатели антибиотикорезистентности основных грамотрицательных бактерий
(% чувствительных (S) и резистентных (R))

Table 5

Indicators of antibiotic resistance of the main gram-negative bacteria (% sensitive (S) and resistant (R))

Антибактериальные препараты	R/S	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)	<i>A. baumannii</i> (n=14)	<i>E. coli</i> (n=12)	<i>P. aeruginosa</i> (n=4)	<i>S. maltophilia</i> (n=2)
Амикацин	R, % (n)	72,2 (13)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	27,8 (5)	7,1 (1)	-	0	0
Азтреонам	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Гентамицин	R, % (n)	55,6 (10)	92,9 (13)	-	75 (3)	100 (2)
	S, % (n)	44,4 (8)	7,1 (1)	-	25 (1)	0
Дорипенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Имипенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Колистин	R, % (n)	11,1 (2)	14,3 (2)	0	0	100 (2)
	S, % (n)	88,9 (16)	85,7 (12)	100 (11)	100 (4)	0
Левифлоксацин	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Меропенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	8,3 (1)	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	91,7 (11)	0	0
Пиперацillin тазобактам	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	-	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	-	0
Тикарциллин клавуланат	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	-	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	-	0
Тобрамицин	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Цефепим	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	83,3 (10)	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	16,7 (2)	0	0
Цефтазидим	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Сульфаметоксазол/ триметоприм	R, % (n)	66,7 (12)	85,7 (12)	-	-	-
	S, % (n)	33,3 (6)	14,3 (2)	-	-	-
Ампициллин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-

Антибактериальные препараты	R/S	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)	<i>A. baumannii</i> (n=14)	<i>E. coli</i> (n=12)	<i>P. aeruginosa</i> (n=4)	<i>S. maltophilia</i> (n=2)
Цефазолин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-
Нитроксолин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-

Примечание: «-» определение чувствительности к данному антибактериальному препарату лабораторией не проводилось.

Note: "-" sensitivity to this antibacterial drug has not been determined by the laboratory.

Параметры антибиотикорезистентности основных грамположительных бактерий (стафилококков и энтерококков) представлены в табл. 6. *S. aureus* и *S. epidermidis* продемонстрировали абсолютную чувствительность к левофлоксацину, ген-

тамицину, ванкомицину, линезолиду и тигециклину, табл. 6. Как *E. faecalis* так и *E. faecium* обнаружили схожий профиль чувствительности (100% резистентность обнаружена только к ампициллину), табл. 6.

Таблица 6

Показатели антибиотикорезистентности основных грамположительных бактерий
(% чувствительных (S) и резистентных (R))

Table 6

Indicators of antibiotic resistance of the main gram-positive bacteria (% sensitive (S) and resistant (R))

Антибактериальные препараты	R/S	<i>S. aureus</i> (n=10)	<i>S. epidermidis</i> (n=8)	<i>S. hominis</i> (n=1)	<i>S. haemolyticus</i> (n=1)	<i>E. faecalis</i> (n=2)	<i>E. faecium</i> (n=3)
Ампициллин	R, % (n)	70,0 (7)	50,0 (4)	0	0	100 (2)	100 (3)
	S, % (n)	30,0 (3)	50,0 (4)	100 (1)	100 (1)	0	0
Левофлоксацин	R, % (n)	0	0	0	0	-	-
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	-	-
Гентамицин	R, % (n)	0	0	0	0	-	-
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	-	-
Ванкомицин	R, % (n)	0	0	0	0	50 (1)	100 (3)
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	50 (1)	0
Линезолид	R, % (n)	0	0	0	0	0	0
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	100 (2)	100 (3)
Тигециклин	R, % (n)	0	0	0	0	0	0
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	100 (2)	100 (3)
Сульфаметоксазол/ Триметоприм	R, % (n)	30,0 (3)	12,5 (1)	0	0	-	-
	S, % (n)	70,0 (7)	87,5 (7)	100 (1)	100 (1)	-	-
Цефокситин	R, % (n)	70,0 (7)	50,0 (4)	0	0	-	-
	S, % (n)	30,0 (3)	50,0 (4)	100 (1)	100 (1)	-	-

Примечание: «-» определение чувствительности к данному антибактериальному препарату лабораторией не проводилось.

Note: "-" sensitivity to this antibacterial drug has not been determined by the laboratory.

Анализ чувствительности кандид обнаружил 100% чувствительность всех представителей к амфотерицину, итраконазолу, кетоконазолу и флуцитозину. По отношению к флуконазолу резистентность была продемонстрирована у 5% ($n=1$) *Candida albicans*.

Обсуждение / Discussion

Результаты нашего исследования продемонстрировали преобладание грамотрицательной микрофлоры в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ (54%). Грамотрицательные бактерии в настоящее время являются наиболее характерными возбудителями инфекций у пациентов в ОРИТ. *Baviskar AS et al.* (2019 г.) продемонстрировали среди лидирующих возбудителей инфекций в ОРИТ *E. coli* (26,59%) и *Acinetobacter* spp. (18,08%) [9]. Ретроспективное когортное исследование (длительность 5 лет) в Индии обнаружило доминирование *K. pneumoniae* (18%), *A. baumannii* (14%) и *E. coli* (12%), среди которых 31% изолятов характеризовался множественной лекарственной устойчивостью [10]. По данным *Первухина В. А. и др.* (2019 г.) основные возбудители нозокомиальной пневмонии включали *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, при этом сравнение данных за 2012 и 2017 годы обнаружило значимый рост показателей их устойчивости к АБП: на 20,3% у *P. aeruginosa*, на 29,8% у *A. baumannii* и на 74,3% у *K. pneumoniae* [11].

Наблюдающаяся стойкая тенденция увеличения доли штаммов со множественной лекарственной резистентностью является типичной для большинства стран [3, 12–14] и служит одним из факторов риска летального исхода. К таким факторам, по данным *Vincent JL et al.* (2020 г.), относят инфицирование клебсиеллами, резистентными к бета-лактамам антибиотикам, включая третье поколение цефалоспоринов и карбапенемы (ОШ: 1,29; 95% ДИ: 1,02–1,63; $p=0,03$), а также ацинетобактером, резистентным к карбапенемам (ОШ: 1,40; 95% ДИ: 1,08–1,81; $p=0,01$) [4].

В РФ актуальные данные о возбудителях инфекций и параметрах их резистентности можно получить, используя веб-платформу AMRmap [15–17]. В ноябре 2023 г. AMRmap демонстрирует следующие топ-5 возбудителей инфекций в отделениях реанимации хирургического и терапевтического профиля: *K. pneumoniae* — 21,87%, *P. aeruginosa* — 19,23%, *A. baumannii* — 16,28%, *S. aureus* — 12,13% и *E. coli* — 9,6% [<https://amrmap.ru/> Доступ от 08.11.2023].

По нашим данным, абсолютным лидером инфекций в ОРИТ (возбудители с клинически значимым ростом) являлась именно *K. pneumoniae* (22%), при

этом *P. aeruginosa* находилась на 7-ом месте в общей структуре возбудителей (4%). Доля *A. baumannii*, согласно нашим результатам, составила 13%, *E. coli* — 11%. При этом наши результаты обнаружили значительную долю стафилококков в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ (19%). Выявленный нами высокий уровень распространенности *Candida* spp. согласуется с данными ряда международных исследований, подтверждающими значимость грибковых инфекции для пациентов в ОРИТ. Результаты анализа корейской национальной системы надзора за внутрибольничными инфекциями (KONIS) свидетельствуют о том, что доля кандидемий увеличилась с 15,2% в 2006 г. до 16,6% в 2017 г. ($p=0,001$), наиболее типичным возбудителем начиная с 2013 г. стабильно являлась *C. albicans* [19]. В странах Европы частота инвазивного кандидоза в ОРИТ составляет 7,07 эпизодов на 1000 госпитализаций (данные исследования EUCANDICU) [20]. При этом уровень летальности в случае кандидемии весьма высок: в многоцентровом исследовании пациентов в критических состояниях было продемонстрировано, что при кандидемии и COVID-19 он составлял 39%, при кандидемии без COVID-19—46% [21].

Результаты нашего исследования указывают на высокий уровень резистентности таких грамотрицательных бактерий, как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *S. maltophilia*.

Множественная лекарственная резистентность *K. pneumoniae* — основного возбудителя инфекций в ОРИТ по нашим данным — свидетельствует о высоком риске неудач фармакотерапии. Рекомендованные схемы комбинированной антибиотикотерапии, направленной против данного микроорганизма, обычно включают назначение аминогликозидов и карбапенемов, цефалоспоринов III и IV поколения, ингибитор-защищенных пенициллинов, фторхинолонов [22–24], по отношению к которым *K. pneumoniae* в нашем исследовании продемонстрировала высокий уровень резистентности. Рост доли изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной резистентностью, выделяемых у пациентов ОРИТ, является глобальной тенденцией [25, 26]. Препаратами последней надежды обычно считаются тигециклин и колистин [26]. Чувствительность к первому лабораторией не определялась, единственным из АБП, к которому была сохранена чувствительность *K. pneumoniae* в нашем исследовании, являлся именно колистин.

A. baumannii по нашим данным был вторым по частоте выделения грамотрицательным возбудителем, профиль резистентности которого в целом совпал с *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Систематический

обзор и метаанализ 126 исследований из 29 стран обнаружил, что общая распространённость множественной лекарственной устойчивости *A. baumannii* (данные пациентов с нозокомиальной пневмонией и вентилятор-ассоциированной пневмонией) составила 79,9% (95% ДИ: 73,9–85,4%, 114 исследований), при этом максимальные значения были отмечены в странах Центральной Америки (100%), Латинской Америки и Карибского бассейна (100%), а минимальные — в Восточной Азии (64,6%; 95% ДИ: 50,2–77,6%) [27].

Доля *S. maltophilia* в структуре клинически значимых возбудителей, согласно нашим результатам, составила 2%. Данный микроорганизм был выделен из образцов мокроты пациентов с ИНДП и продемонстрировал резистентность ко всем протестированным АБП. Опубликованные данные указывают на то, что данный возбудитель чаще всего обнаруживают именно у пациентов с ИНДП (65,4% против 17,3% при инфекциях кровотока и 8,9% при ИМВП [28]; 72,8% против 3,4% при инфекциях кровотока и 22,8% при прочих инфекциях [29]). По данным *Hafiz TA et al.* (2022 г.) наибольшая чувствительность *S. maltophilia* была обнаружена по отношению к сульфаметоксазол/триметоприм (95,9%), далее следовали левофлоксацин (68,9%) и цефтазидим (33,1%) [28]. *Dimopoulos G et al.* (2023 г.) продемонстрировали для *S. maltophilia* чувствительность к сульфаметоксазол/триметоприм (97,2%), миноциклину (93,2%) и левофлоксацину (59,2%) [29]. В нашем исследовании чувствительность *S. maltophilia* к сульфаметоксазол/триметоприм не тестировалась, при этом по отношению ко всем прочим исследуемым АБП (включая бета-лактамы, аминогликозиды, левофлоксацин) была обнаружена 100% резистентность.

Среди грамположительных бактерий в нашей работе лидировали стафилококки (2-ое место в общей структуре возбудителей с клинически значимым ростом, 19%), среди которых основным был *S. aureus*. В целом, наши данные свидетельствуют о низком уровне резистентности *Staphylococcus* spp. *S. aureus* обнаружил 70% резистентность исключительно по отношению к ампициллину и цефокситину. У пациентов с нозокомиальными инфекциями стафилококки занимают в среднем 3-е место по частоте выявления после основных грамотрицательных возбудителей [30–32], при этом большинство исследований отмечает увеличение доли метициллин-резистентного *S. aureus* [33–35]. Энтерококки в нашем исследовании были обнаружены в 5%, они характеризовались 100% чувствительностью по отношению ко всем тестируемым АБП, исключение — 50%

чувствительность *E. faecalis* к ванкомицину. Распространённость энтерококков, в частности, ванкомицин-резистентных (VRE), в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций по международным данным в два раза выше: систематический обзор и метаанализ 75 исследований (европейский регион, период 2010–2020 гг.) обнаружил значение, равное 10,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 8,7–13,4; диапазон: 6,1–17,5) для *Enterococcus* spp. и 1,1% (95% ДИ: 0,21–2,7; диапазон: 0,39–2,0) для VRE. В ОРИТ совокупная заболеваемость нозокомиальными инфекциями, вызванными *Enterococcus* spp. и VRE составила 9,6 (95% ДИ: 6,3–13,5; диапазон: 0,39–36,0) и 2,6 (95% ДИ: 0,53–5,8; диапазон: 0–9,7), соответственно [36].

Выводы / Conclusions

Результаты ретроспективного анализа данных пациентов с инфекциями, развившимися в ОРИТ, обнаружил, что в структуре возбудителей доминирует грамотрицательная микрофлора (54%), в частности, такие её представители, как *K. pneumoniae* (22%), *A. baumannii* (13%), *E. coli* (11%), *P. aeruginosa* (4%) и *S. maltophilia* (2%). Наименьшими показателями антибиотикорезистентности характеризовалась *E. coli*, 100% резистентность ко всем тестируемым АБП была обнаружена для *S. maltophilia*. *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* были чувствительны к колистину (88,9%; 85,7%, и 100%, соответственно). Грамположительная микрофлора (стафилококки и энтерококки) имели в большинстве случаев высокую чувствительность к АБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Конфликт интересов не является.

Conflict of interests. No conflict of interest is declared.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт Российского научного фонда № 23-73-30004, <https://rscf.ru/project/23-73-30004/>

Financing. The research was supported by Russian Science Foundation, grant #23-73-30004, <https://rscf.ru/en/project/23-73-30004/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бутранова Ольга Игоревна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; н. с. ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация

Зырянов Сергей КенсариновичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва, Российская Федерация; гл. н. с. ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Горбачева Анастасия Андреевна

аспирант 1 года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; инженер-исследователь ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация

Пуцман Глеб Александрович

инженер-исследователь ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Olga I. Butranova*Corresponding author*

e-mail: butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation; Researcher, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey K. ZyryanovORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician of GBUZ "GKB No. 24 DZM", Moscow, Russian Federation

Anastasia A. Gorbacheva

aspirate of 1 year of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; research engineer, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation

Gleb A. Putsman

research engineer, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation; doctor-clinical pharmacologist GBUZ "GKB No. 24 DZM", Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):32-42. (In Russ.)].
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2018 — Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-report-2018>.
3. Kumar A, Chaudhry D, Goel N, Tanwar S. Epidemiology of Intensive Care Unit-acquired Infections in a Tertiary Care Hospital of North India. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Dec;25(12):1427-1433. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24058.
4. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717.
5. Izadi N, Eshraty B, Mehrabi Y, et al. The national rate of intensive care units-acquired infections, one-year retrospective study in Iran. *BMC Public Health*. 2021 Mar 29;21(1):609. doi: 10.1186/s12889-021-10639-6.
6. Ершов В.И., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Петриков С.С., Проценко Д.Н., Солодов А.А., Щеголев А.В., Тихомирова А.А., Ходченко В.В., Мещеряков А.О., Силкин В.В. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: инфекционные осложнения при искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;(1):19-25. [Ershov VI, Belkin AA, Gorbachev VI, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lebedinskii KM, Leiderman IN, Petrikov SS, Protsenko DN, Solodov AA, Shchegolev AV, Tikhomirova AA, Khodchenko VV, Meshcheryakov AO, Silkin VV. Russian multicenter observational clinical study "Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)": infectious complications of mechanical ventilation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;(1):19-25. (In Russ.). doi: 10.17116/anaesthesiologyandreanimatology202301119.
7. E Silva LGA, de Maio Carrilho CMD, Talizin TB, et al. Risk factors for hospital mortality in intensive care unit survivors: a retrospective cohort study. *Acute Crit Care*. 2023 Feb;38(1):68-75. doi: 10.4266/acc.2022.01375.
8. Hurley JC. Trends in ICU mortality and underlying risk over three decades among mechanically ventilated patients. A group level analysis of cohorts from infection prevention studies. *Ann Intensive Care*. 2023 Jul 11;13(1):62. doi: 10.1186/s13613-023-01159-0.
9. Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, Dongare HC. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2019 Jan-Mar;9(1):16-20. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_57_18.
10. Chenchula S, Sadasivam B, Shukla A, et al. Health care associated infections, antimicrobial resistance and outcomes in patients admitted to intensive care unit, India: A Five-Year retrospective cohort study. *J Infect Prev*. 2023 Jul;24(4):159-165. doi: 10.1177/17571774231161821.
11. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*.

- пания. 2019;21(1):62-68. [Pervukhin SA, Statzenko IA, Ivanova EYu, et al. Antimicrobial resistance of Gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(1):62-68. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2019.1.62-68.
12. Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, et al. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal - a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Sep 26;7:114. doi: 10.1186/s13756-018-0404-3.
13. Maina JW, Onyambu FG, Kibet PS, Musyoki AM. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections and associated factors in a Kenyan intensive care unit: a cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023 Sep 14;22(1):85. doi: 10.1186/s12941-023-00636-5.
14. Althaqafi A, Yaseen M, Farahat F, et al. Evidence-Based Interventions to Reduce the Incidence of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Adult Intensive Care Unit. *Cureus*. 2023 Jun 5;15(6):e39979. doi: 10.7759/cureus.39979.
15. Kuzmenkov AY, Trushin IV, Vinogradova AG, et al. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia. *Front Microbiol*. 2021 Mar 12;12:620002. doi: 10.3389/fmicb.2021.620002.
16. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., и др. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(2):198-204. [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV et al. MRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198-204. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.
17. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):181-186. [Vinogradova AG, Kuzmenkov AY. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):181-186. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2019.2.181-186.
18. <https://amrmap.ru/> Режим доступа от: 08.11.2023.
19. Kim EJ, Lee E, Kwak YG, et al. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 17;7:606976. doi: 10.3389/fmed.2020.606976.
20. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019 Jun 14;23(1):219. doi: 10.1186/s13054-019-2497-3.
21. Pallotta F, Brescini L, Ianovitz A, et al. The Clinical Characteristics of Bloodstream Infections Due to *Candida* spp. in Patients Hospitalized in Intensive Care Units during the SARS-CoV-2 Pandemic: The Results of a Multicenter Study. *J Fungi (Basel)*. 2023 Jun 1;9(6):642. doi: 10.3390/jof9060642.
22. Yasin F, Assad S, Talpur AS, Zahid M, Malik SA. Combination Therapy for Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infection. *Cureus*. 2017 Jul 22;9(7):e1503. doi: 10.7759/cureus.1503.
23. Russo A, Fusco P, Morrone HL, Trecarichi EM, Torti C. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(1):41-55. doi:10.1080/14787210.2023.2151435.
24. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707. Published 2023 May 12. doi:10.1515/med-2023-0707.
25. Sharma A, Thakur A, Thakur N, et al. Changing Trend in the Antibiotic Resistance Pattern of *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Endotracheal Aspirate Samples of ICU Patients of a Tertiary Care Hospital in North India. *Cureus*. 2023;15(3):e36317. Published 2023 Mar 17. doi:10.7759/cureus.36317.
26. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 21;12(2):234. doi: 10.3390/antibiotics12020234.
27. Mohd Sazly Lim S, Zainal Abidin A, Liew SM, Roberts JA, Sime FB. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019 Dec;79(6):593-600. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.012.
28. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms*. 2022 Dec 18;10(12):2506. doi: 10.3390/microorganisms10122506.
29. Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, Paramythiotou E, et al. Upstairs *Stenotrophomonas maltophilia* in Critically Ill Patients: A New Enemy? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 15;13(6):1106. doi: 10.3390/diagnostics13061106.
30. Yang X, Guo R, Xie B, et al. Drug resistance of pathogens causing nosocomial infection in orthopedics from 2012 to 2017: a 6-year retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2021 Feb 1;16(1):100. doi: 10.1186/s13018-021-02234-7.
31. Li SG, Liao K, Su DH, et al. [Analysis of pathogen spectrum and antimicrobial resistance of pathogens associated with hospital-acquired infections collected from 11 teaching hospitals in 2018]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Dec 22;100(47):3775-3783. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200430-01389.
32. Saharman YR, Karuniawati A, Severin JA, Verbrugh HA. Infections and antimicrobial resistance in intensive care units in lower-middle income countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jan 29;10(1):22. doi: 10.1186/s13756-020-00871-x.
33. Mehta Y, Hegde A, Pande R, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Unit Setting of India: A Review of Clinical Burden, Patterns of Prevalence, Preventive Measures, and Future Strategies. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Jan;24(1):55-62. doi: 10.5005/jip-journals-10071-23337.
34. Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA, и пути их решения. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2017;62(7-8):69-79. [Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current Problems of Infections Caused by MRSA and Ways to Address Them. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(7-8):69-79. (In Russ.)].
35. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):57-62. [Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):57-62. (In Russ.)].
36. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021 Nov;26(45):2001628. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628.

Экономический анализ применения лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда

© Фокина Д. С.¹, Жукова О. В.¹, Хохлов А. Л.², Волкова С. А.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Терапия гемофилии А, В и болезни Виллебранда проводится по программе 14 ВЗН за счёт использования федеральных бюджетных средств. Растёт использование финансирования в соответствии с ростом общего числа пациентов. В 2022 году было выделено 85,99 млрд рублей, что соответствует увеличению финансирования в 1,5 раза по сравнению с 2018 годом. **Цель исследования** заключалась в проведении экономического анализа применения лекарственных препаратов для терапии гемофилии А, В и болезни Виллебранда. **Методы.** Материалами для анализа послужили режим дозирования ЛП, выбранный на основе клинических рекомендаций, наличие ЛП в программе 14 ВЗН, а также цены на ЛП из Государственного реестра предельных отпускных цен на препараты ЖНВЛП. Была проведена оценка затрат на схемы профилактики и лечения по требованию гемофилии А, В и болезни Виллебранда согласно клиническим рекомендациям для каждого МНН по всем торговым наименованиям (ТН). **Результаты.** Для гемофилии А количество представленных ЛП по МНН составляет 7 наименований; ТН — 14; из них представлено отечественных препаратов — 1. Минимальная стоимость ЛП для профилактики составляет 2584764,00 руб. Козйт-ДВИ (Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США), а максимальная — 995517,21 руб. Адвейт (Такеда Мануфэкчуринг АГ, Австрия). Для гемофилии В количество представлено ЛП — 2 МНН; ТН — 6; отечественных препаратов — 2. Минимальная стоимость — 1559376,00 руб. Иннонафактор (АО «Генериум», Россия), максимальная — 3079319,88 руб. на годовой курс профилактики ЛП Иммуни (Такеда Мануфэкчуринг, Австрия). Для купирования кровотечений у пациентов с ингибиторной формой используют антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба, Австрия), которого необходимо в среднем 9100 ЕД на 1 пациента, а средняя стоимость применения — 430863,52 руб. или эптаког альфа (активированный) (Коагил-VII, Россия) при многократном введении пациенту 6 раз в сутки — максимальная стоимость — 2739803,64 руб. или однократно в сутки — 293550,35 руб. **Заключение.** В структуре лекарственного обеспечения пациентов с гемофилией отечественные ЛП представлены в количестве 5 наименований: Октофактор (АО «Генериум», Россия); Агемфил В (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Россия) и Иннонафактор (АО «Генериум», Россия); Ариосэвен (ООО «ПСК Фарма» Россия) и Коагил-VII (АО «Эс Джи Биотех», Россия). Для терапии болезни Виллебранда отечественные ЛП отсутствуют.

Ключевые слова: гемофилия; болезнь Виллебранда; экономический анализ терапии; орфанные заболевания; оценка затрат на терапию; структура лекарственного обеспечения гемофилии; отечественные лекарственные препараты; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования: Фокина Д. С., Жукова О. В., Хохлов А. Л., Волкова С. А. Экономический анализ применения лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):15–24. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-15-24>

Поступила: 26.07.2023. **В доработанном виде:** 15.08.2023. **Принята к печати:** 07.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Economic analysis of the use of drugs for the treatment of hemophilia A, B and Willebrand's disease

© Daria S. Fokina¹, Olga V. Zhukova¹, Alexander L. Khokhlov², Svetlana A. Volkova¹

¹ — FSBEI HE "Privolzhsky Research Medical University" MOH Russia, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

² — FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. Relevance. Therapy of hemophilia A, B and Willebrand's disease is carried out under the program of 14 VZN due to the use of federal budget funds. The use of funding is increasing in line with the growth of the total number of patients. In 2022, 85.99 billion rubles were allocated, which corresponds to a 1.5-fold increase in funding compared to 2018. The aim of the study was to conduct an economic analysis of the use of drugs for the therapy of hemophilia A, B and Willebrand's disease. **Methods.** The materials for the analysis were the dosing regimen of LPs selected on the basis of clinical recommendations, the availability of LPs in the 14 VZN program, and the prices for LPs from the State Register of maximum selling prices for VED drugs. Costs of on-demand prophylaxis and treatment regimens for hemophilia A, B and Willebrand's disease according to clinical recommendations

for each INN for all trade names (TN) were assessed. **Results.** For hemophilia A the number of submitted drugs by INN is 7; IN — 14; of them domestic drugs were submitted — 1. The minimum cost of LPs for prophylaxis is 2584764,00 rubles. Coit-DVI (Grifols Therapeutics LLC, USA), and the maximum cost is RUR 9,955,517.21. Advait (Takeda Manufacturing AG, Austria). For hemophilia B, the number of represented PL — 2 INN; INN — 6; domestic drugs — 2. The minimum cost is RUR 1,559,376.00. Innonafactor (AO Generium, Russia), maximum — 3079319,88 rubles for a year course of prophylaxis LP Immunin (Takeda Manufacturing, Austria). To stop bleeding in patients with inhibitor form use anti-inhibitor coagulant complex (Feiba, Austria), which is necessary on average 9100 units per 1 patient, and the average cost of application — 430863,52 rubles or eptacog alpha (activated) (Coagil-VII, Russia) at multiple administration to the patient 6 times a day — maximum cost — 2739803,64 rubles or once a day — 293550,35 rubles. **Conclusion.** In the structure of drug supply for patients with hemophilia, domestic drugs are represented by 5 names: Octofactor (JSC "Generium", Russia); Agemfil B (FGBU "NMIC Hematology" of the Ministry of Health of Russia, Russia) and Innonafactor (JSC "Generium", Russia); ArioSaven (LLC "PSK Pharma", Russia) and Coagil-VII (JSC "SG Biotech", Russia). There are no domestic drugs available for the therapy of Willebrand's disease.

Keywords: hemophilia; Willebrand's disease; economic analysis of therapy; orphan diseases; estimation of therapy costs; structure of hemophilia drug supply; domestic drugs; evaluation of health care technologies.

For citation: Fokina DS, Zhukova OV, Khokhlov AL, Volkova SA. Economic analysis of the use of drugs for the treatment of hemophilia A, B and Willebrand's disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-15-24>

Received: 26.07.2023. **Revision received:** 15.08.2023. **Accepted:** 07.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

В настоящее время терапия гемофилии проводится в соответствии с клиническими рекомендациями, утверждёнными в 2023 году [1].

По достаточно редкой распространённости заболевания в общей популяции (1:10000 населения) гемофилию относят к группе орфанных (редких) заболеваний. Дорогостоящее лечение пациентов обеспечивается государственной программой льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокостратными нозологиями (с 2020 г. — 14 ВЗН) [2].

Включение в программу 14 ВЗН гемофилии позволяет предоставить пациентам доступ к необходимой заместительной терапии современными лекарственными препаратами (ЛП) факторов свертывания крови на уровне, соответствующем показателям развитых стран, что позволяет улучшить прогноз течения заболевания и повысить качество жизни населения [3].

Необходимо отметить, что ежегодно общее число пациентов, находящихся в реестре 14 ВЗН, увеличивается. За последние пять лет количество пациентов возросло на 28,93%, а вместе с этим возникла необходимость в увеличении финансирования терапии таких пациентов (рис. 1) [4].

Динамика использования финансирования в соответствии с ростом общего числа пациентов является основным показателем для оценки использования бюджетных средств по программе 14 ВЗН. В 2018 году государство выделяло 56,83 млрд рублей на данную группу заболеваний, а уже в 2022 финанси-

рование увеличилось до 85,99 млрд рублей, что соответствует увеличению в 1,5 раза (рис. 2) [4].

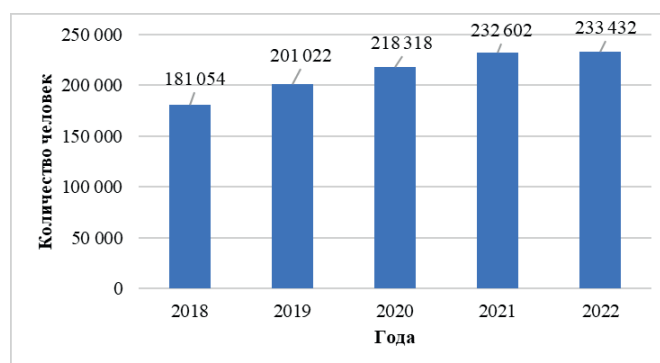


Рис. 1. Общее количество пациентов в реестре 14 ВЗН с 2018 по 2022 года

Fig. 1. The total number of patients in the registry of 14 VZN from 2018 to 2022

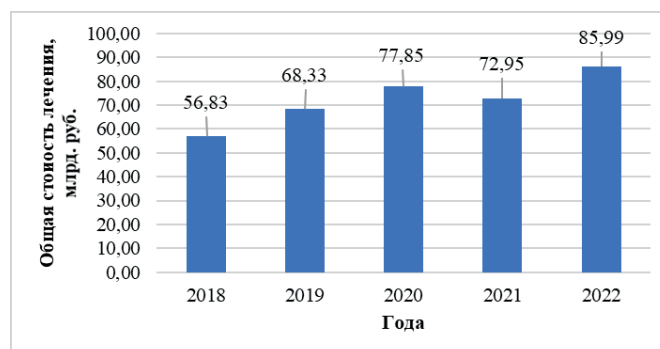


Рис. 2. Общее финансирование программы 14 ВЗН с 2018 по 2022 года

Fig. 2. Total financing of the 14 VZN program from 2018 to 2022

Доля пациентов, получающих терапию гемофилии А, В или болезни Виллебранда, в 2022 году составила 4,77% от общего числа пациентов, входящих в федеральный реестр ВЗН. При этом финансирование гемофилии в 2022 году составило 21,55 млрд рублей или 25,06% от общей стоимости заявки ВЗН.

Согласно клиническим рекомендациям формы гемофилии по степени тяжести классифицируют на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую, базируясь на активности факторов свертывания крови (в %) VIII (FVIII) и IX (FIX). У пациентов со среднетяжёлой (1–5%) и тяжёлой (<1%) формами гемофилии наблюдаются преимущественно эпизоды спонтанного кровотечения или кровотечения при незначительной травме (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [1].

Стандартом медицинской помощи для лечения и профилактики кровотечений и их осложнений является поддержание адекватного уровня активности фактора свертывания крови путём периодического внутривенного введения необходимой концентрации. Пациенты получают медикаментозную терапию в виде профилактики или в виде лечения по требованию для купирования эпизодов кровотечений. Для пациентов с тяжёлой формой кровотечения профилактическое лечение является стандартом терапии [5]. При отсутствии необходимой лекарственной терапии у пациентов с гемофилией А наступает ранняя инвалидизация, а продолжительность жизни не превышает 30–40 лет [6].

Цель данной работы / The purpose of this work заключалась в проведении экономического анализа применения лекарственных препаратов для терапии гемофилии А, В и болезни Виллебранда.

Материалы и методы / Materials and methods

В ходе исследования был проведён анализ стоимости терапии гемофилии А и В как профилактики, так и лечения по требованию. Материалами для анализа служат режим дозирования, выбранный на основе клинических рекомендаций, наличие ЛП в программе 14 ВЗН. Затраты на терапию ЛП, вошедших в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты), были рассчитаны согласно ценам Государственного реестра предельных отпускных цен на препараты ЖНВЛП (дата обращения — 25.06.2023 г.).

Была проведена оценка затрат на схемы профилактики и лечения по требованию гемофилии А и В согласно клиническим рекомендациям, и рассчитан интервал затрат для каждого МНН по всем торго-

вым наименованиям (ТН) [1]. Средний вес взрослого человека приняли равным 70 кг.

Для расчёта требуемого количества ЛП для профилактического лечения гемофилии А приняли среднюю дозу (СД) вводимого препарата — 30 МЕ на 1 кг веса, кратность применения — 3 раза в неделю при разовом введении 2100 МЕ препарата за один год (52 недели). Общее количество ЛП на курс в МЕ получили согласно формуле (1):

$$\Sigma_{\text{ЛП в МЕ}} = 30 \frac{\text{МЕ}}{\text{кг}} * 70 \text{ кг} * 3 * 52 = 327\,600 \text{ МЕ} \quad (1)$$

где 30 МЕ/кг — средняя доза на 1 кг веса человека;

70 кг — средний вес взрослого человека;

3 раза в неделю — кратность применения препарата;

52 недели — 1 год приема ЛП.

Рассчитывали стоимость каждого ЛП по ТН по требуемому количеству для профилактики гемофилии А и В и болезни Виллебранда на год во всех его представленных дозировках согласно перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [2].

Требуемое количество ЛП для профилактического лечения гемофилии В рассчитывали аналогичным образом: приняли среднюю дозу вводимого ЛП 30 МЕ на 1 кг веса, кратность применения — 2 раза в неделю при разовом введении 2100 МЕ ЛП за один год (52 недели). Общее количество ЛП на курс в МЕ получили согласно формуле (2):

$$\Sigma_{\text{ЛП в МЕ}} = 30 \frac{\text{МЕ}}{\text{кг}} * 70 \text{ кг} * 2 * 52 = 218\,400 \text{ МЕ} \quad (2)$$

В итоге оценивали стоимость разных ТН в разных дозировках всех представленных в реестре МНН согласно ценам Государственного реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП. По итогам исследования получили диапазон цен всех ТН лекарственных препаратов в пределах одного или нескольких МНН.

Расчёт для ЛП для терапии ингибиторной формы гемофилии провели на период в 1 месяц согласно формулам 3 и 4:

$$\text{СД}_{\text{АКК}} = 85 \text{ ЕД/кг} * 70 \text{ кг} * 15 \text{ дней} = 89\,250 \text{ ЕД} \quad (3)$$

$$\text{СД}_{\text{Эпт}} = 90 \text{ мкг/кг} * 70 \text{ кг} * 30 \text{ дней} = 189\,000 \text{ мкг} \quad (4)$$

или 189 мг

где АКК — антиингибиторный коагулянтный комплекс;

Эпт — эптаког альфа.

Лечение по требованию / Treatment on demand

Средняя доза лечения по требованию рассчитывалась по формуле [1]:

Для гемофилии А:

$$СД_A = \text{масса (кг)} \times (ТА - БА) \times 0,5, \quad (5)$$

Для гемофилии В:

$$СД_B = \text{масса (кг)} \times (ТА - БА), \quad (6)$$

где ТА (%) — требуемая активность, которая зависит от травмы;

БА (%) — базальная активность, которую в ходе исследования принимали за 1% при тяжёлой степени тяжести, 5% — при средней степени тяжести.

Требуемая активность (ТА) в зависимости от травмы составляет:

- Гемартроз (50%);
- Межмышечные гематомы (50%);
- Забрюшинная гематома (нач. 90% / поддерж. 50%);
- Внутрочерепное кровоизлияние (нач. 90% / поддерж. 50%);
- Кровоизлияние в шею и горло (нач. 90% / поддерж. 50%);

- ЖКТ кровотечение (нач. 90% / поддерж. 50%);
- Почечное кровотечение (нач. 90% / поддерж. 50%);
- Оперативное лечение (нач. 90% / поддерж. 50%);
- Кровотечение из слизистых полости рта (нач. 90% / поддерж. 50%).

Для лечения по требованию вели расчёт, исходя из степени тяжести пациента: средняя степень тяжести (фактор свёртывания крови VIII или IX ниже 5%) и тяжёлая степень тяжести (уровень фактора свёртывания крови VIII или IX ниже 1%). Точками достижения результата принимали требуемую активность в поддерживающем состоянии 50% или начальную концентрацию свёртывания крови в 90%.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Для гемофилии А количество представленных ЛП по МНН (по ГРЛС) составляет 7 наименований; ТН — 14; из них представлено отечественных препаратов — 1, Октофактор (АО «Генериум», Россия) (табл. 1). Дозировка представленных ЛП для лечения гемофилии А варьируется от 250 МЕ до 2000 МЕ в зависимости от ТН ЛП. При этом Эмицизумаб применяется только для пациентов с тяжёлой формой гемофилии А [1].

Таблица 1

ЛП для лечения гемофилии А согласно государственному реестру предельных отпускных цен

Table 1

LP for the treatment of hemophilia A according to the state register of marginal selling prices

№ п/п	МНН	ТН	Производитель	Страна
1.	Мороктоког альфа	Октофактор	АО «Генериум»	Россия
2.	Октоког альфа	Адвейт	Такеда Мануфекчуриг АГ	Австрия
3.	Симоктоког альфа	Нувик	Октафарма АБ	Швеция
4.	Фактор свёртывания крови VIII	Козйт-ДВИ	Грифолз Терапьютикс ЛЛС	США
		Октанат	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес мбХ	Австрия
		Эмоклот Д.И.	Кедрион С.п.А.	Италия
		Гемоктин	Биотест Фарма ГмбХ	Германия
		Бериате	СиЭсЭл Беринг ГмбХ	Германия

№ п/п	МНН	ТН	Производитель	Страна
5.	Фактор свёртывания крови VIII + фактор Виллебранда	Фанди	Институт Грифолз С.А.	Испания
		Вилате	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес мбХ	Австрия
		Иммунат	Такеда Мануфекчуринг	Австрия
		Гемате П	СиЭсЭл Беринг ГмбХ	Германия
6.	Эфморектоког альфа	Элоктейт	Сведиш Орфан Биовитрум АБ (пабл)	Швеция
7.	Эмицизумаб	Гемлибра	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.	Швейцария

Для гемофилии В количество представленных ЛП по МНН (по ГРЛС) составляет 2 наименования; ТН — 6; представленных отечественных препаратов — 2 (табл. 2). Дозировка ЛП для лечения гемофилии В варьируется от 250 МЕ до 1200 МЕ.

Таблица 2

ЛП для лечения гемофилии В согласно государственному реестру предельных отпускных цен

Table 2

LP for the treatment of hemophilia B according to the state register of marginal selling prices

№ п/п	МНН	ТН	Производитель	Страна
1.	Нонаког альфа	Иннонафактор	АО «Генериум»	Россия
2.	Фактор свёртывания крови IX	Агемфил В	ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России	Россия
		Аимафикс	Кедрион С.п.А.	Италия
		Октанайн Ф (фильтрованный)	Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес мбХ	Австрия
		Репленин-ВФ	Био Продактс Лаборатори	Великобритания
		Иммунин	Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ	Австрия

Для терапии ингибиторной гемофилии представлено 2 МНН, входящих в перечень ЖНВЛП (табл. 3). При этом оба ТН эптакога альфа (активированного) являются ЛП отечественного производства (АриосЭвен и Коагил-VII).

Таблица 3

ЛП для лечения ингибиторной гемофилии согласно государственному реестру предельных отпускных цен

Table 3

LP for the treatment of inhibitory hemophilia according to the state register of marginal selling prices

№ п/п	МНН	ТН	Производитель	Страна
1.	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Фейба	Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ	Австрия
2.	Эптаког альфа (активированный)	АриосЭвен	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»	Россия
		Коагил-VII	Акционерное общество «Эс Джи Биотех»	Россия

Для антиингибиторного коагулянтного комплекса рекомендуемая доза для профилактики составляет 70–100 ЕД/кг массы тела через день, а эптаког альфа (активированный) вводят 90 мкг на кг массы тела один раз в день, длительность лечения — до трёх месяцев.

Согласно клиническим рекомендациям для лечения по требованию ингибиторной гемофилии применяют 2 МНН: эптаког альфа (активированный) в дозировке 90–120 мкг/кг каждые 2–4 часа до остановки кровотечения или однократно 270 мкг/кг в сутки и антиингибиторный коагулянтный комплекс в дозировке 30–100 ЕД/кг каждые 12–24 часа, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 200 ЕД/кг, а для пациентов, получающих эмицизумаб в качестве профилактического лечения гемофилии А, — не более 100 ЕД/кг/сут).

Диапазон стоимости ЛП для профилактического лечения гемофилии А составляет 2 584 764,00 —

9 955 517,21 руб., где минимальная стоимость представлена зарубежным ЛП Коэйт-ДВИ (Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США) в дозировке 250 МЕ, 500 МЕ и 1000 МЕ, а максимальная стоимость выявлена у ЛП Адвейт (Такеда Мануфекчуринг АГ, Австрия) в дозировке 1500 МЕ. Для длительного лечения рассчитывали все доступные дозировки, исходя из базы государственного реестра предельных отпускных цен. Для отечественного ЛП Октофактор (АО «Генериум», Россия) минимальная стоимость профилактического лечения выявлена для дозировки 2000 МЕ — 3 439 800,00 руб., максимальная стоимость у дозировки 500 МЕ — 3 731 364,00 руб.

Для ЛП для профилактики болезни Виллебранда минимальная стоимость рассчитана для ЛП Фанди (Института Грифолз С.А., Испания) в дозировке 500 МЕ+600 МЕ, а максимальная стоимость — для ЛП Вилате (СиЭсЭл Беринг ГмбХ, Германия) с дозировкой 250 МЕ+600 МЕ (рис. 3).

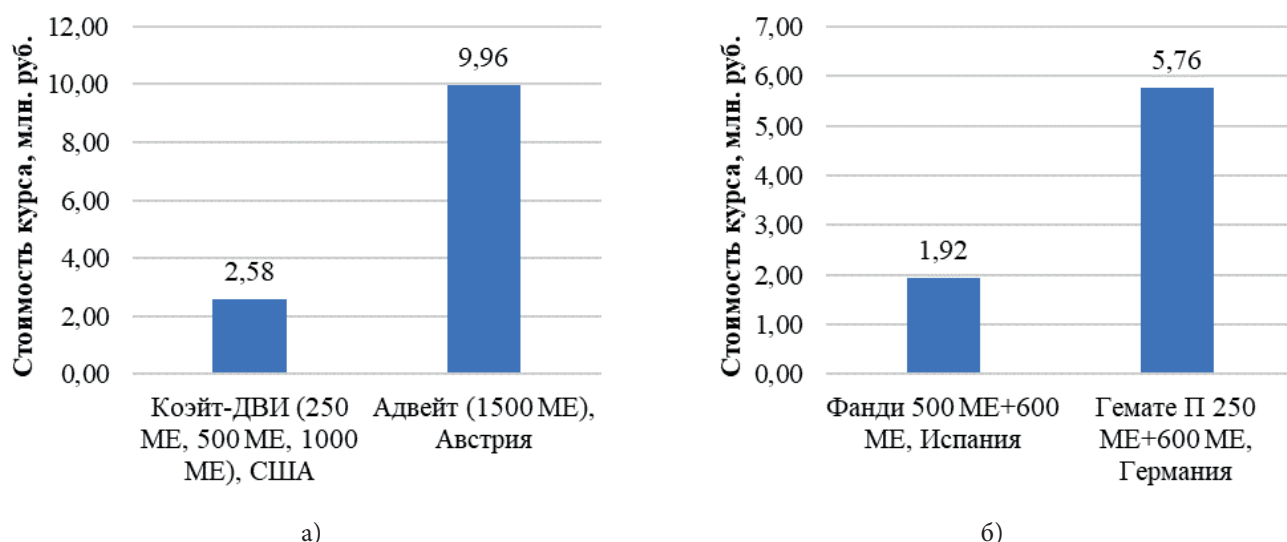


Рис. 3. Диапазон стоимости годового курса профилактического лечения Гемофилии А и болезни Виллебранда

а) минимальная и максимальная стоимость профилактического лечения гемофилии А;

б) минимальная и максимальная стоимость профилактического лечения болезни Виллебранда.

Fig. 3. The cost range of the annual course of preventive treatment of Hemophilia A and Willebrand's disease

а) the minimum and maximum cost of preventive treatment of hemophilia A;

б) the minimum and maximum cost of preventive treatment of Willebrand's disease.

Для профилактического лечения гемофилии В рассчитывали все доступные дозировки по государственному реестру. Диапазон стоимости ЛП для профилактического лечения гемофилии В составляет 1 559 376,00–3 079 319,88 руб., где минимальная стоимость представлена отечественным ЛП Иннонафактор (АО «Генериум», Россия) в дозировке 250 МЕ, 500 МЕ и 1000 МЕ, а максимальная стоимость на годовой курс профилактики выявлена у ЛП Имму-

нин (Такеда Мануфекчуринг, Австрия) в дозировке 1200 МЕ. Ещё один отечественный ЛП — Агемфил В (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Россия) является вторым по минимальной стоимости терапии после Иннонафактора (АО «Генериум», Россия), его стоимость составляет 2 236 066,56 руб. (рис. 4).

При расчёте стоимости ЛП для профилактики ингибиторной гемофилии на месяц получили, что

средняя стоимость терапии антиингибиторным коагулянтным комплексом (Фейба, Австрия) составляет — 4 226 352,09 руб., а эптакогом альфа (активированным) (Коагил-VII, Россия) — 2 935 503,9 руб. или эптакогом альфа (активированным) (АриосЭвен, Россия) — 2 447 501,18 руб. (рис. 5).

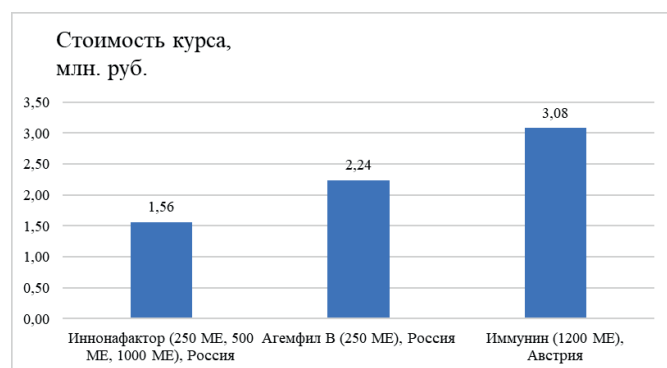


Рис. 4. Диапазон стоимости годового курса профилактического лечения Гемофилии В

Fig. 4. The cost range of the annual course of preventive treatment of Hemophilia B

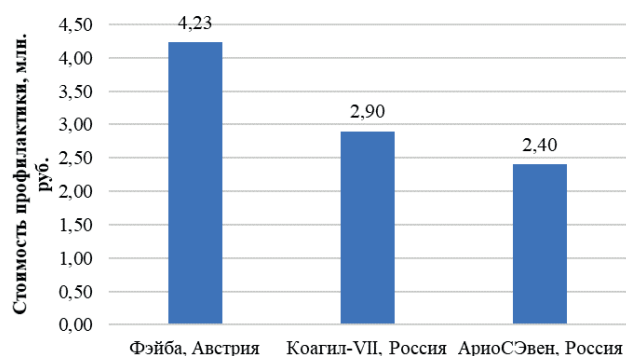


Рис. 5. Стоимость профилактического лечения ингибиторной гемофилии на месяц

Fig. 5. The cost of preventive treatment of inhibitory hemophilia for a month

Для гемофилии А диапазон стоимости разовой дозы лечения по требованию зависит от изначального состояния (БА в% — 1% или 5%) и от достигаемого результата (ТА в% — 50% или 90%), и минимальная стоимость составляет 15 780,00 руб. для ЛП Коэйт-ДВИ (Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США) (рис. 6–1), а максимальная стоимость — для ЛП Адвейт (Такеда Мануфекчуриг, Австрия) — 94 681,29 руб. (рис. 6–3).

Для гемофилии В минимальным по стоимости ЛП для лечения по требованию является отечественный ЛП Иннонафактор (АО «Эс Джи Биотех», Россия), а самым затратным ЛП — зарубежный препарат Иммунин (Такеда Мануфекчуриг, Австрия) (рис. 7).

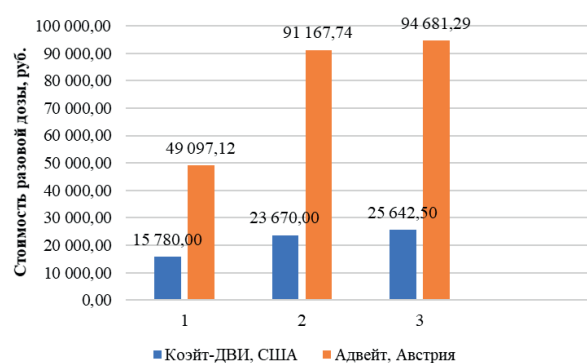


Рис. 6. Диапазон стоимости разовой дозы ЛП для лечения по требованию при разных уровнях активности фактора свертывания крови VIII (гемофилия А)

1 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови VIII в 50% при начальном уровне тяжелой степени тяжести (1%) и средней степени тяжести (5%);

2 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови VIII в 90% при начальном уровне средней степени тяжести (5%);

3 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови VIII в 90% при начальном уровне тяжелой степени тяжести (1%).

Fig. 6. The cost range of a single dose of LP for on-demand treatment at different levels of activity of blood clotting factor VIII (hemophilia A)

1 — achieving a maintenance state of blood clotting factor VIII activity of 50% at the initial level of severe severity (1%) and moderate severity (5%);

2 — achievement of the maintenance state of the activity of blood coagulation factor VIII in 90% at the initial level of moderate severity (5%);

3 — achievement of the maintenance state of the activity of blood coagulation factor VIII in 90% at the initial level of severe severity (1%).

Так как длительность проведения купирования кровотечений выбирается исходя из конкретного случая, для лечения по требованию ингибиторной гемофилии рассчитали стоимость введения ЛП для купирования кровотечений за одни сутки и получили, что для антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба, Австрия) необходимо в среднем 9 100 ЕД на 1 пациента, а средняя стоимость применения составляет — 430 863,52 руб.

Для эптакога альфа режим выбирается индивидуально для каждого пациента и каждого случая. Согласно клиническим рекомендациям рассчитали 2 варианта применения [1]:

- однократно в количестве 270 мкг/кг или 18,9 мг в сутки;
- средняя доза 105 мкг/кг каждые 4 часа или 176,4 мг.



Рис. 7. Диапазон стоимости разовой дозы ЛП для лечения по требованию при разных уровнях активности фактора свертывания крови IX (гемофилия В)

1 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови IX в 50% при начальном уровне тяжелой степени тяжести (1%) и средней степени тяжести (5%);

2 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови IX в 90% при начальном уровне средней степени тяжести (5%);

3 — достижение поддерживающего состояния активности фактора свертывания крови IX в 90% при начальном уровне тяжелой степени тяжести (1%).

Fig. 7. The cost range of a single dose of LP for on-demand treatment at different levels of blood clotting factor IX activity (hemophilia B)

1 — achieving a maintenance state of blood clotting factor IX activity of 50% at the initial level of severe severity (1%) and moderate severity (5%);

2 — achievement of the maintenance state of the activity of blood clotting factor IX in 90% at the initial level of moderate severity (5%);

3 — achievement of the maintenance state of the activity of blood clotting factor IX in 90% at the initial level of severe severity (1%).

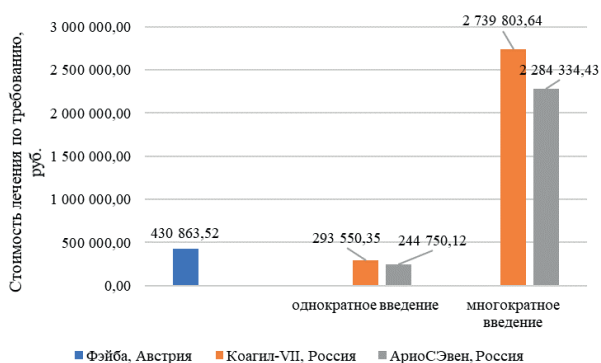


Рис. 8. Диапазон стоимости суточной дозы ЛП для лечения ингибиторной гемофилии по требованию

Fig. 8. The cost range of the daily dose of LP for the treatment of inhibitory hemophilia on demand

С учетом разной стоимости ЛП Ариосэвен и Коагил-VII диапазон стоимости лечения по требованию представлен на рис. 8.

Максимальная стоимость выявлена у эптакога альфа (активированного) (Коагил-VII, Россия) при многократном введении пациенту 6 раз в сутки — 2 739 803,64 руб.

Закключение / Conclusion

В структуре лекарственного обеспечения пациентов с гемофилией отечественные ЛП представлены в количестве 5 наименований: Октофактор (АО «Генериум», Россия), применяемый в терапии гемофилии А; Агемфил В (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Россия) и Иннонафактор (АО «Генериум», Россия) — в терапии гемофилии В; Ариосэвен (ООО «ПСК Фарма» Россия) и Коагил-VII (АО «Эс Джи Биотех», Россия) — в терапии ингибиторной гемофилии. Для терапии болезни Виллебранда отечественные ЛП отсутствуют. Зарубежные ЛП представлены в количестве 5 МНН в 9 ТН для лечения гемофилии А, 1 МНН в 4 ТН — для лечения болезни Виллебранда, 1 МНН в 4 ТН — для лечения гемофилии В и 1 МНН в 1 ТН — для ингибиторной гемофилии.

ЛП с минимальной стоимостью для лечения гемофилии А является Коэйт-ДВИ (Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США). Отечественный ЛП Октофактор (АО «Генериум», Россия) представлен в дозировке от 250 МЕ до 2000 МЕ. Стоимость курса для отечественного ЛП в 1,33–1,44 раза больше, чем для ЛП с минимальной стоимостью Коэйт-ДВИ (Грифолз Терапьютикс ЛЛС, США).

В тоже время наименее затратным ЛП для терапии гемофилии В является отечественный ЛП Иннонафактор (АО «Генериум», Россия), его стоимость на 50,64% ниже наиболее затратного ЛП для терапии гемофилии В Иммунина (Такеда Мануфакчулинг, Австрия). Стоимость лечения гемофилии В Агемфилом В (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Россия) в 1,43 раза выше стоимости лечения Иннонафактором (АО «Генериум», Россия).

Среди ЛП для лечения ингибиторной гемофилии наименее затратными являются ЛП отечественного производства с МНН Эптаког альфа (Коагил-VII (АО «Эс Джи Биотех», Россия) и Ариосэвен (ООО «ПСК Фарма», Россия)), стоимость которого в 1,4–1,7 раза ниже стоимости курса зарубежного ЛП антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба, Такеда Мануфакчулинг Австрия АГ Австрия).

Данные, полученные в результате экономического анализа применения ЛП для терапии гемофилии А, В и болезни Виллебранда, могут быть использованы при планировании годового бюджета программы 14 ВЗН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Участие авторов. Фокина Д. С. — концепция и дизайн работы, сбор, анализ и интерпретация ре-

зультатов работы, написание текста; Жукова О. В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Хохлов А. Л. — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Волкова С. А. — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Participation of authors. Fokina DS — concept and design of the work, collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text; Zhukova OV — concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the article for publication; Khokhlov AL — text editing, approval of the final version of the article for publication; Volkova SA — text editing, approval of the final version of the article for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фокина Дарья Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dsfokina4@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

SPIN-код: 4190-0878

Аспирант, старший лаборант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Жукова Ольга Вячеславовна

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

SPIN-код: 4167-1496

д. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru

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

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Волкова Светлана Александровна

e-mail: vsvetl@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

SPIN-код: 4167-1496

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Daria S. Fokina

Corresponding author

e-mail: dsfokina4@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

SPIN code: 4190-0878

Postgraduate student, Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Olga V. Zhukova

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

SPIN code: 4167-1496

PhD, Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Alexander L. Khokhlov

e-mail: al460935@yandex.ru

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

SPIN code: 9389-8926

Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

Svetlana A. Volkova

e-mail: vsvetl@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

SPIN code: 4167-1496

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Гемофилия» / Национальное общество детских гематологов, онкологов, Национальное гематологическое общество (Год пересмотра 2023). — 65 с. [Klinicheskie rekomendacii «Gemofiliya» / Nacional'noe obshchestvo detskih gematologov, onkologov, Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo. (Revision year 2023). (In Russ.)].
2. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation of 12.10.2019 N 2406-r (ed. of 24.12.2022) «Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechnoj lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ.)].
3. Эксперт: поддержка больных гемофилией в РФ — на европейском уровне. Интервью Ю.А. Жулева. [Ekspert: podderzhka bol'nyh gemo-filiej v RF — na evropejskom urovne. Interview by YuA Zhulev. (In Russ.)]. Доступно по: <https://ria.ru/interview/20140417/1004277520.html>
4. Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочастотных нозологий (ВЗН) и деятельности Фонда «Круга добра». [Maksimkina EA. Lekarstvennoe obespechenie pacientov, stradayushchih redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, v ramkah ispolneniya programmy vysokozatratnyh nozologij (VZN) i deyatel'nosti Fonda «Krugа dobra». (In Russ.)]. Доступно по: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>. (дата обращения: 25.06.2023)
5. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. В двух томах. Том 1. — М.: Практика, 2018. С. 333–357. [Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi. Ed by VG Savchenko. In two volumes. Volume 1. Moscow: Practice, 2018. p. 333-357 (In Russ.)].
6. White II GC, Aster RH, Aster SE. Looking Back — Looking Forward: 40 Years in Hemophilia Research. The Hematologist: ASH News & Reports. July 2014;11(4). doi: 10.1182/hem.V11.4.3025.

Клинико-экономическая оценка способов дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом

© Омеляновский В. В.^{1, 2, 3, 4}, Федяева В. К.¹

¹ — ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России», Москва, Российская Федерация

² — ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Сегодня в Российской Федерации комплексная оценка технологий в здравоохранении (ОТЗ) предусмотрена только для лекарственных препаратов, а для иных медицинских вмешательств она не проводится, что затрудняет принятие управленческих решений. **Цель.** Данное исследование посвящено клинико-экономической эффективности дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у пациентов при сахарном диабете (СД) обоих типов. **Материалы и методы.** Клинико-экономическое исследование выполнено в марковской модели с использованием анализа «затраты–эффективность». Смоделировано число осложнений СД в зависимости от уровня гликированного гемоглобина — либо с применением дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови, либо без. Рассчитаны затраты на дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови, а также лекарственную терапию и госпитализацию в связи с осложнениями СД с позиции системы обязательного медицинского страхования на временном горизонте до 30 лет. **Результаты.** Дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 1-го и 2-го типа приводит к снижению количества осложнений и смертей при приемлемых дополнительных финансовых затратах с 5 года моделирования для СД 1-го типа и с 6 года моделирования для СД 2-го типа без увеличения дозы инсулина. **Заключение.** Клинико-экономическая целесообразность дистанционного обучения и мониторинга пациентов продемонстрирована в настоящем исследовании как при СД 1-го, так и 2-го типа. Результаты ОТЗ должны учитываться при принятии решений о финансировании рассматриваемой медицинской технологии за счёт государственных средств.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения; анализ затраты–эффективность; сахарный диабет; школа диабета; дистанционное обучение; дистанционный мониторинг; сохранённые годы жизни

Для цитирования: Омеляновский В. В., Федяева В. К. Клинико-экономическая оценка способов дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):25–39. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-25-39>

Поступила: 28.11.2023. **В доработанном виде:** 08.12.2023. **Принята к печати:** 20.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Clinical-economic evaluation of a distance education and blood glucose level monitoring in adults with diabetes mellitus

© Vitaliy V. Omelyanovskiy^{1,2,3,4}, Vlada K. Fediaeva¹

1 — Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

2 — Healthcare finance of the Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

3 — Russian medical academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

4 — National Research Institute of public health named by N Semashko, Moscow, Russian Federation

Abstract. Background. Health Technology Assessment (HTA) in the Russian Federation has been performed for drugs, not for other medical technologies, which leads to decision making difficulties today. **Aim.** This study aimed to assess the clinical and economic efficiency of distance education and monitoring of blood glucose levels in patients with diabetes mellitus (DM) of both types. **Materials and methods.** The HTA was prepared using Markov model with a cost-effectiveness analysis methodology. The number of DM complications depending on glycated hemoglobin level with distance education and blood glucose level and without, that has been used for modeling cost of distance education and blood glucose monitoring as well as cost of drugs' therapy and hospital admission due to DM complications with methodology and source of Obligatory Medical Insurance Fund on 30-yy

horizon of modeling. **Results.** Distance education and blood glucose monitoring in DM patients leads to decrease in complication level as well as mortality, and acceptable additional financial costs from the 5th year of modeling for DM type 1 and from the 6th year of modeling for type 2 without insulin dose changing. **Conclusion.** Clinical-economic reasonability of distance education and DM patients' monitoring are demonstrated in this work. These results should be considered in the decision-making process for HTA budget financing.

Keywords: health technology assessment; cost-effectiveness analysis; diabetes mellitus; school of diabetes; distance education and monitoring; life-years saved

For citation: Omelyanovskiy VV, Fediaeva VK. Clinical-economic evaluation of distance education and blood glucose level monitoring in adults with diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-25-39>

Received: 28.11.2023. **Revision received:** 08.12.2023. **Accepted:** 20.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) смертность от различных осложнений сахарного диабета (СД) в мире с 2000 по 2019 гг. выросла на 70%, в 2019 году он стал непосредственной причиной 1,5 млн смертей [1–3]. Анализ сведений из российского регистра СД по состоянию на 2017 г. показывал, что в Российской Федерации (РФ) сохранялся рост распространённости СД одновременно со значительным увеличением продолжительности жизни пациентов, при этом наблюдались недостаточный контроль углеводного обмена и высокая смертность вследствие осложнений СД [4].

В отечественных клинических рекомендациях^{1,2} по СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) одним из основных компонентов успешной терапии и контроля СД названо обучение пациентов. Оно может проводиться в форме как групповых структурированных программ (в том числе повторных), клинико-экономическая оценка которых представлена нами в предыдущей публикации [5], так и индивидуальной консультативной работы³, при этом одной из активно развивающихся форм обучения является дистанционное обучение пациентов с применением технологий, позволяющих осуществлять как непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови, так и иных параметров, собираемых в электронных дневниках пациентов с использованием специально разработанных мобильных приложений, содержащих обучающие материалы по самоконтролю заболевания, образу жизни и др., и функционал дистанционного мониторинга глюкозы крови пациентов.

Существуют различные варианты комплексных программ для пациентов с СД1 и СД2. В рамках программы пациентам могут предоставляться следующие услуги: онлайн-школа диабета в мобильном приложении или браузере (в том числе видео-уроки и текстовые материалы, при этом по мере обучения участники могут проходить контроль знаний), современные средства контроля уровня глюкозы — глюкометр с Bluetooth и облачным хранением данных, медицинская поддержка — очные визиты в клинику и дистанционный мониторинг врачом-эндокринологом, персональный куратор. Для медицинских вмешательств с применением дистанционных технологий доказана их клиническая эффективность — как для пациентов с СД1 [6, 7], так и для пациентов с СД2 [8–11]. Вместе с тем, сегодня в РФ комплексная оценка технологий в здравоохранении (ОТЗ), в том числе с проведением клинико-экономического анализа, предусмотрена только для лекарственных препаратов, а для технологий без лекарств при принятии решений о финансировании за счёт государственных средств ОТЗ не проводится, что затрудняет оценку клинико-экономических последствий применения медицинских вмешательств и не позволяет принимать в полной мере обоснованные решения об их финансировании. Таким образом, представляется, что проведение клинико-экономического анализа необходимо при принятии решения о финансировании за счёт государственных средств для любых медицинских вмешательств.

Цель исследования / Aim. Оценка клинико-экономической эффективности способов дистанционного

¹ Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у взрослых». Российская ассоциация эндокринологов. Год утверждения: 2019. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/286_1.

² Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых». Российская ассоциация эндокринологов. Год утверждения: 2019. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/290_1.

³ Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология» (утв. приказом Минздрава России от 2 ноября 2012 г. №899н)

обучения и мониторинга глюкозы у взрослых пациентов с СД 1-го и 2-го типа в РФ.

Материалы и методы / Materials and methods

Клинико-экономический анализ проводился в двух марковских моделях, построенных отдельно для СД 1-го и 2-го типа. В каждой из моделей сравнивались два сценария:

1. отсутствие дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД — базовый сценарий;
2. дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД — моделируемый сценарий.

Для сравнения сценариев использовали метод «затраты-эффективность», критерием эффективности являлось число лет сохранённой жизни (*англ.* life-years saved; LYS). Затраты рассчитывались с позиции системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Описание математической модели / Description of the mathematical model

Обе модели (для СД 1-го и 2-го типа) представляют собой марковские процессы с дискретным временем. Все пациенты, включённые в модель, имеют установленный клинический диагноз СД 1-го или 2-го типа и в течение периода моделирования могут находиться в одном из состояний: без осложнений, различные осложнения СД (в том числе несколько одновременных осложнений) или смерть (рис. 1). Временной горизонт моделирования был ограничен 30-ю годами, длительность цикла в модели (период времени между переходами из состояния в состояние) была принята равной 1 году. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из состояний, за исключением смерти, может либо остаться в данном состоянии, либо перейти в другое состояние, либо умереть. Состояние «смерть» является конечным, выход из него невозможен.

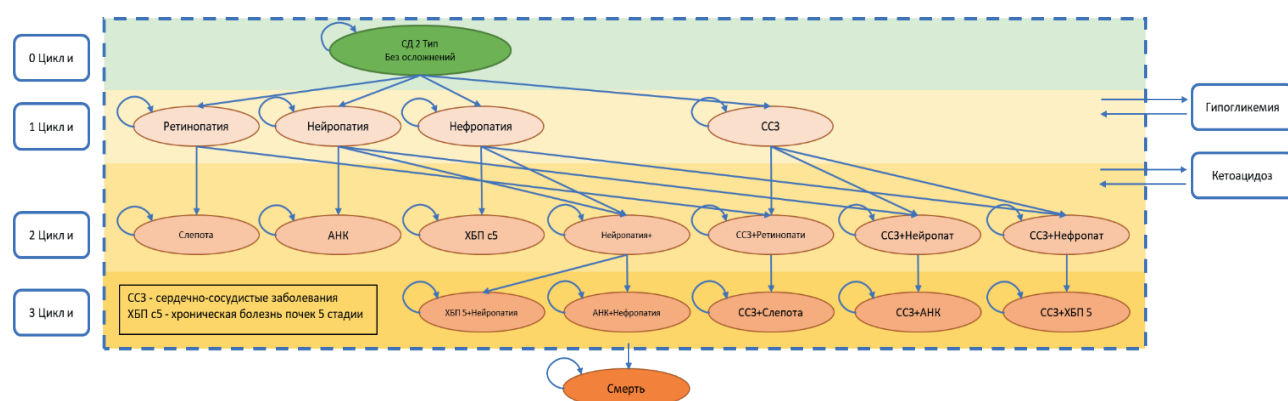


Рис. 1. Структура марковской модели для оценки клинико-экономической целесообразности дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у пациентов с СД

Fig. 1. Markov's model structure for the clinical-economic analysis of distance education and monitoring of glucose blood level in diabetic patients

Примечание: АНК — ампутация нижней конечности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ХБП C5 — хроническая болезнь почек терминальной стадии.

Note: АНК — amputation of the lower limb; ССЗ — cardiovascular diseases; ХБП — chronic kidney disease; ХБП C5 — chronic kidney disease of the terminal stage.

На основании результатов моделирования был рассчитан инкрементный показатель «затраты-эффективность» (далее — ICER), который показывает, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности (одного сохранённого года жизни) при использовании моделируемого сценария по сравнению с базовым сценарием в виде дополнительных затрат на один год сохранённой жизни, рассчитанный в соответствии с формулой:

$$ICER = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где: ICER — инкрементный показатель «затраты-эффективность»;

DC1, DC2 — ожидаемые затраты на каждый из анализируемых сценариев;

Ef1, Ef2 — эффективность применения каждого из анализируемых сценариев (количество сохранённых лет жизни).

ICER, полученный в результате исследования, оценивался относительно порога готовности платить (далее — ПГП), который в соответствии с рекомендациями ВОЗ для стран с развивающейся экономикой может рассчитываться как трёхкратное значение валового внутреннего продукта (далее — ВВП) на душу населения [12, 13]. В РФ, исходя из данных о численности населения и значении ВВП за 2021 год, ПГП составляет 2 694 593,31 руб. (см. табл. 1) [14, 15].

Таблица 1

Определение порога готовности платить на основании данных за 2021 г.

Table 1

Willingness-to-pay based on 2021-year data

Показатель	Значение
ВВП, годовые данные в текущих ценах, млрд руб.	131 015,00
Численность населения РФ, чел.	145 864 296
ВВП на душу населения, руб.	898 197,87
ПГП, определённый как 3 ВВП на душу населения, руб.	2 694 593,31

В случае, если затраты на лечение пациентов с использованием моделируемого сценария были меньше по сравнению с базовым, а размер клинического эффекта был больше, моделируемый сценарий определялся как доминирующая технология.

В модели учитывались осложнения, вносящие наибольший вклад в структуру смертности пациентов с СД и затрат на оказание медицинской помощи:

- болезни системы кровообращения, в том числе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и нарушения мозгового кровообращения;
- нефропатия (хроническая болезнь почек 1-4-й стадии (ХБП1-4));
- ХБП 5-й стадии (ХБП с5), требующая гемодиализа;
- нейропатия (в том числе приводящая к ампутации нижней конечности);
- ретинопатия (в том числе требующая медицинских вмешательств или приводящая к слепоте).

Характеристика популяции пациентов и вероятности переходов пациентов в марковском цикле / Characteristics of the population of patients and probabilities of patient transitions in the Markov cycle

Характеристика пациентов, включённых в модель, соответствовала характеристикам пациентов,

включённых в «Регистр сахарного диабета» [16–21]: большинство пациентов с СД1 были в возрасте 30–35 лет (46,5% женщин и 53,5% мужчин), с СД2 — 55–75 лет (71% женщин и 29% мужчин). Среди сопутствующих заболеваний ишемическая болезнь сердца встречалась у пациентов с СД1 и СД2 в 3,5 и 11,7% случаев, инфаркт миокарда — 1,3 и 3,5% у пациентов с СД1 и СД2, острые нарушения мозгового кровообращения — 1,7 и 4,3% у пациентов с СД1 и СД2, ХБП — 23 и 6,9% у пациентов с СД1 и СД2, соответственно.

В качестве источников информации о вероятностях перехода пациентов между состояниями здоровья были использованы опубликованные данные «Регистра сахарного диабета» [16–21]. Все вероятности были статичными и не менялись в зависимости от времени. Данные вероятности были использованы для моделирования исходов пациентов в базовом сценарии.

По данным Федерального регистра СД число взрослых пациентов (старше 18 лет) с СД1 в 2020 г. составило 223 532 и 4 433 953 с СД2 [22], коэффициент смертности от СД1 и СД2 рассчитан как отношение числа смертей от СД1 и СД2 к численности популяции пациентов с СД1 и СД2 в каждой из выделенных возрастных подгрупп.

В исследованиях дистанционного обучения и мониторинга пациентов с СД эффективность подтверждается изменением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови к окончанию периода наблюдения. Данный показатель ассоциирован с исходами СД как 1-го, так и 2-го типа [23–25]. Тем не менее, нами не была найдена информация о непосредственном влиянии дистанционного обучения и мониторинга пациентов с СД на развитие осложнений у пациентов с СД, поэтому изменение уровня HbA_{1c} в крови было использовано нами в модели в качестве фактора, определяющего частоту осложнений.

Для оценки влияния дистанционного обучения и мониторинга на HbA_{1c} с СД 1-го типа были использованы данные ретроспективного анализа пилотного исследования интегрированной программы управления СД «Норма», проведённом в популяции российских пациентов с СД на временном горизонте до 6 месяцев. Снижение HbA_{1c} в абсолютных значениях у пациентов с СД1 через 3 месяца составило 1,3% и через 6 месяцев — 1,0% от исходного уровня, для СД 2-го типа — 1,8% через 3 месяца и через 6 месяцев — 1,6% [26].

Изменение рисков осложнений СД 1-го типа при снижении HbA_{1c} было рассчитано нами на основе

данных из клинического исследования DCCT/EDIC [24,25] для СД1 и исследования UKPDS 35 [27] для СД2 об уровнях HbA_{1c} и частоте осложнений в дина-

мике. Для расчёта использовалась методика, применённая авторами [28] для построения собственной модели (табл. 2).

Таблица 2

Расчёт снижения относительного риска возникновения осложнений при снижении HbA_{1c} на 1% [28]

Table 2

Relative risk complications reduction with decrease HbA_{1c} on 1% [28]

Осложнение	Ретинопатия	Нефропатия	Нейропатия	ССЗ
СД1				
ОСР осложнений при снижении HbA_{1c} на 1%	0,034	0,024	0,038	0,022
ОСР при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови	0,590	0,416	0,659	0,382
ОР развития осложнений при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови	0,410	0,584	0,341	0,618
СД2				
ОСР осложнений при снижении HbA_{1c} на 1%	0,037	0,037	0,037	0,013
ОСР при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови	0,858	0,858	0,858	0,301
ОР развития осложнений при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови	0,142	0,142	0,142	0,699

Примечание: ОСР — относительное снижение риска; ОР — относительный риск.

Note: OSR — relative risk decreasing; OR — relative risk.

Влияние изменения уровня HbA_{1c} непосредственно на смертность пациентов нами не моделировалось. Изменение смертности, согласно данным регистра, было меньшим при отсутствии осложнений СД, таким образом, вероятность перехода в состояние «смерть» в модели определялась на основе данных Федерального регистра сахарного диабета при развитии осложнений СД и без них.

Количество сохранённых лет жизни было рассчитано как разница числа пациенто-лет в моделируемом сценарии и базовом сценарии в каждый год моделирования.

Стоимостные исходные данные и расчёт затрат / Baseline data and costs calculation

Затраты на дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови / Cost of distance education and blood glucose level monitoring

В соответствии с экспертной оценкой, возможный тариф на услугу дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 и СД2 включает в себя следующие компоненты:

- фонд оплаты труда врачей-специалистов: мониторинг (проверка) дневника самоконтроля врачом-эндокринологом — 12 раз в год;
- постоянные затраты на функционирование программы дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови на одного пациента: доступ к образовательной платформе (на 1 лицензию) — 1 шт. в год и фонд оплаты труда технического администратора, включая начисления на оплату труда.

При определении тарифа на услугу дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 и СД2 в расчёт не включались составляющие, оплата которых осуществляется по подушевому нормативу финансирования на прикрепившихся лиц, а именно: исследование уровня HbA_{1c} в крови; приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный; приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный.

В соответствии с экспертной оценкой затраты на услугу дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 и СД2 включают:

- затраты на расходные материалы на одного пациента (глюкометр (2 272,05 руб. за 1 шт.), ручка-скарификатор автоматическая одноразового использования (39,49 руб. за 1 шт.), ланцеты для взятия крови из пальца (6,05 руб. за 1 шт.) и тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови (9,67 руб. за 1 шт.) — по 5 шт. в день для пациентов с СД1 и по 3 шт. в день для пациентов с СД2). В целях установления реальной средневзвешенной стоимости расходных материалов использовались данные официального сайта Единой информационной системы в сфере закупок⁴ за 2022 год;
- фонд оплаты труда врачей-специалистов: один приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и 6 повторных приёмов, а также мониторинг (проверка) дневника самоконтроля врачом-эндокринологом;
- постоянные затраты на функционирование на одного пациента: доступ к образовательной платформе (на 1 лицензию) — 1 шт. на пациента в год (принята равной 400 руб. на одного пациента) и фонд оплаты труда технического администратора, включая начисления на оплату труда (73 078,3 руб.).

Фонд оплаты труда врача-эндокринолога, технического администратора и помощника рассчитывался исходя из экспертной оценки. Количество штатных единиц (ставок) переводилось в количество человеко-часов и далее рассчитывалось частное от его деления на количество пациентов. Полученные трудозатраты в человеко-часах на одного пациента умножались на стоимость человеко-часа, рассчитанного исходя из данных о средней месячной заработной платы врачей за январь-июнь 2021 г. по данным Росстата.

В целях определения необходимого объёма финансового обеспечения мониторинга (проверки) дневника самоконтроля врачом-эндокринологом был произведён расчёт необходимого объёма трудозатрат врача-эндокринолога. Расчёт производился исходя из 8-часового рабочего дня и 248 рабочих дней в году. Была учтена необходимость индивидуального мониторинга (проверки) дневника самоконтроля пациентов с СД в размере не менее 36 минут на одного пациента (определено на основе программ для школ пациентов с СД).

Далее полученные трудозатраты были пересчитаны исходя из средней месячной заработной пла-

ты врачей за январь-июнь 2021 г. по данным Росстата (85 680,73 руб.). Установлено, что стоимость 36 минут работы врача-эндокринолога составляет 312,67 руб., а начисления на оплату труда в размере 30,2% составляют 94,43 руб. Таким образом, суммарный объём финансового обеспечения мониторинга (проверки) дневника самоконтроля врачом-эндокринологом составляет 407,1 руб. на одного пациента с СД. С учётом необходимой кратности мониторинга (проверки) дневника самоконтроля врачом-эндокринологом затраты на 1 пациента составляют:

$$407,1 \text{ руб.} \times 12 \text{ мес.} = 4\,885,33 \text{ руб./год.}$$

На основании экспертной оценки было сделано предположение, что трудозатраты технического администратора в пересчёте на 1 пациента с СД составляют 0,0021 штатной единицы в месяц. Следовательно, с учётом необходимой кратности работы технического администратора суммарные затраты на фонд оплаты труда технического администратора в пересчёте на 1 пациента составляют:

$$73\,078,3 \text{ руб.} \times 0,0021 \times 12 \text{ мес.} = 1\,833,35 \text{ руб./год.}$$

Затраты на фонд оплаты труда врача-эндокринолога, технического администратора, помощника и доступ к образовательной платформе составили (в год):

- а) мониторинг (проверка) дневника самоконтроля — 4 885,22 руб.;
- б) доступ к образовательной платформе — 400 руб.;
- в) фонд оплаты труда технического администратора, включая начисления на оплату труда — 1 833,35 руб.

Таким образом, общая сумма затрат на 1 пациента при стандартной практике ведения (только самоконтроль глюкозы в крови и посещения врача-эндокринолога) составила:

$$17\,647,75 + 11\,041,25 + 2\,272,05 + 39,49 = 29\,151,31 \text{ руб.}$$

Общая сумма затрат на 1 пациента при проведении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови составила:

$$29\,151,31 + 4\,885,22 + 400,00 + 1\,833,35 = 36\,269,88 \text{ руб.}$$

⁴ URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>

Затраты на оказание медицинской помощи, связанной с СД и осложнениями СД / Cost of medical aid in diabetes mellitus and its complications

В качестве источника информации о частоте госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) и непосредственно СД были использованы данные о госпитализации пациентов в круглосуточный стационар за 2019 г., находящиеся в распоряжении авторов исследования (количество случаев госпитализаций, закодированных по МКБ-10 как I50.0, I50.1, I50.9, N18.1-4 при наличии основного диагноза E10, E11) (табл. 3).

Таблица 3

Количество случаев госпитализации в круглосуточный стационар по поводу хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек 1-4 стадии и сахарного диабета

Table 3

Hospital admission due to chronic cardiac insufficiency, chronic kidney disease 1-4 and diabetes mellitus

Причина госпитализации	Количество		
	случаев	пациентов	случаев на 1 пациента
ХСН (I50 при E10)	69	57	1,21
ХСН (I50 при E11)	784	687	1,141
ХБП1-4 (N18.1-4 при E11)	192	149	1,29
ХБП1-4 (N18.1-4 при E11)	872	787	1,108
СД1 (E10)	102 752	83 890	1,23
СД2 (E11)	323 449	282 677	1,144

В качестве источника информации о частоте проведения процедур гемодиализа у пациентов с терминальной стадией ХБП были использованы рекомендации KDOQI [29]. В соответствии с данными рекомендациями, минимальная частота про-

ведения гемодиализа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности составляет 12 часов в неделю (3 процедуры в неделю, каждая по 4 часа).

Для оценки затрат, связанных с оказанием медицинской помощи за счёт средств ОМС, были использованы данные Программы государственных гарантий (ПГГ) на 2022 г. и плановый период 2023 и 2024 гг.⁵ о фиксированном нормативе финансовых затрат на один случай госпитализации за счёт средств ОМС — 39 985,00 руб. Базовая ставка рассчитывалась как 65% от фиксированного норматива стоимости одного случая лечения в условиях круглосуточного стационара⁶ и составляла 25 990,25 руб.

Стоимость одного законченного случая лечения в условиях круглосуточного стационара была определена исходя из среднего размера базовой ставки круглосуточного стационара, а также коэффициентов затратоёмкости (далее — КЗ) для соответствующих клинко-статистических групп (далее — КСГ) (см. табл. 4). В случае наличия нескольких уровней для заболевания использовалось среднее арифметическое значение затрат на отдельные уровни.

В качестве источника информации о стоимости процедуры гемодиализа и перитонеального диализа были использованы данные тарифных соглашений (далее — ТС) субъектов РФ на 2022 год. Итоговая стоимость процедуры была определена как среднее значение от всех доступных значений в регионах РФ. В качестве источника информации о стоимости трансплантации почки были использованы данные ПГГ на 2022 год и плановый период 2023 и 2024 годов⁷.

Расчёт затрат на оказание амбулаторной медицинской помощи (АМП) проводился с учётом среднего норматива финансовых затрат на одно посещение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счёт средств ОМС, относительного коэффициента стоимости посещения с учётом специальности врача, усреднённого показателя частоты предоставления и усреднённого показателя кратности применения в соответствии со стандартами медицинской помощи по следующей формуле:

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2021 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов»

⁶ Приказ Минздрава России от 29.12.2020 №1397н «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения»

⁷ Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2021 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов»

$$\text{Затраты}_{\text{АМБ}} = \sum \text{НСП} * K_i * \text{УПЧП}_i * \text{УПКП}_i,$$

где: Затраты_{АМБ} — затраты на оказание АМП в год на пациента;

НСП — средний норматив финансовых затрат на 1 посещение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счёт средств ОМС;

K_i — относительный коэффициент стоимости посещения с учётом специальности по специальности i ;

УПЧП — усреднённый показатель частоты предоставления;

УПКП — усреднённый показатель кратности применения.

Таблица 4

Стоимость одного законченного случая госпитализации в круглосуточный стационар с сопутствующими сахарному диабету диагнозами, стоимость иных медицинских услуг, используемых в модели

Table 4

Cost of one case of hospitalization with diabetes mellitus and co-morbidity, cost of others medical services in the model

Причина госпитализации	КСГ	КЗ	Затраты
Без осложнений, слепота, ампутация			
	st35.001	1,02	26 510,1
Ретинопатия			
Ретинопатия	st35.002	1,49	38 725,5
Интравитреальное введение лекарственных препаратов*	st21.005	2,11	54 839,4
Витреоректомия*	st21.004	1,19	30 928,4
Лазерная коагуляция*	st21.003	1,07	27 809,6
Нефропатия			
Нефропатия	st35.002	1,49	38 725,5
Сердечно сосудистые заболевания			
Ишемическая болезнь сердца	st27.006	0,78	20 272,4
Ишемическая болезнь сердца	st27.007	1,7	44 183,4
Инфаркт миокарда	st13.001	1,42	36 906,2
Инфаркт миокарда	st13.002	2,81	73 032,6
Инфаркт миокарда	st13.008	1,61	41 844,3
Инфаркт миокарда	st13.009	2,99	77 710,8
Инфаркт миокарда	st13.010	3,54	92 005,5
Инсульт	st15.014	2,52	65 495,4
Инсульт	st15.015	3,12	81 089,6
Инсульт	st15.016	4,51	117 216,0
Реваскуляризация миокарда	st25.007	4,31	112 018,0
Нейропатия			
Нейропатия	st35.002	1,49	38 725,5

Причина госпитализации	КСГ	КЗ	Затраты
Терминальная хроническая почечная недостаточность			
ХБП 5 стадия	st18.001	1,66	43 143,8
Гемодиализ (отдельная услуга)			6 511,67
Перитонеальный диализ (отдельная услуга)			5 408,16
Трансплантация почки (ВМП)			1 106 019,0
Ампутация нижней конечности, затраты в первый год			
Ампутация	st29.011	1,37	35 606,6
Осложнения после ампутации	st29.006	1,44	37 426,0
Ампутация нижней конечности, затраты во второй и последующий год			
Нейропатия	st35.002	1,49	38 725,5
Гипогликемия (стоимость случая)			
Гипогликемия	st35.002	1,49	38 725,5
Кетоацидоз (стоимость случая)			
Кетоацидоз	st35.002	1,49	38 725,5

Примечания: КЗ — коэффициент затратоемкости; КСГ — клинико-статистическая группа; ХБП — хроническая болезнь почек; ВМП — высокотехнологическая медицинская помощь. Затраты на госпитализации рассчитаны авторами на основе данных о КЗ КСГ, приведенных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. и плановый период 2022 и 2023 гг.; затраты на гемодиализ и перитонеальный диализ — на основе тарифов на услуги в тарифных соглашениях субъектов РФ. Note: КЗ — cost intensity ratio; КСГ — drug relation group; ХБП — chronic kidney disease; ВМП — high technology medical aid. The cost of hospitalization was calculated by the authors based on the data of cost intensity ratio from KZ drug relation group, given in the program of state guarantees of free medical care to citizens in 2021, and planning period 2022 and 2023; the cost of hemodialysis and peritoneal dialysis — based on service tariffs in tariff agreements of subjects of the Russian Federation.

Перечень врачей-специалистов, посещение которых учитывалось в модели, а также частота и кратность посещений для каждого состояния представлены в табл. 5. Все пациенты вне зависимости от наличия осложнений посещали амбулаторных специалистов ввиду наличия СД в соответствии с состоянием «без осложнений». При наличии осложнений

сверх базовых посещений врачей-специалистов были учтены дополнительные визиты ввиду самого осложнения. Стоимость амбулаторных посещений при комбинированных состояниях здоровья складывалась из суммы стоимостей амбулаторных посещений при отдельных состояниях здоровья, входящих в это комбинированное состояние.

Таблица 5

Усреднённые показатели частоты предоставления и показатели кратности применения ресурсов здравоохранения для всех состояний модели, извлечённые из стандарта оказания медицинской помощи пациентам с СД1 и СД2

Table 5

Average parameters of quantity and multiplicity sources of health care usage for modelling, based on standard of care for diabetes mellitus type 1 and type 2

Специальность	СД1		СД2	
	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения	Усреднённый показатель частоты предоставления	Усреднённый показатель кратности применения
Лечение состояния «без осложнений»				
Врач-эндокринолог	1	15	1	9
Врач-терапевт	0,33	10	1	9
Врач-кардиолог	0,34	1	0,6	1
Врач-невролог	0,85	1	0,6	1
Врач-нефролог	0,18	1	0,12	1
Врач-офтальмолог	1	1	1	1
Лечение состояния «Ретинопатия», «Слепота»				
Врач-офтальмолог	0,92	3	0,92	3
Лечение состояния «Нефропатия»				
Врач-нефролог	0,1	1	0,1	1
Врач-эндокринолог	0,09	1	0,09	1
Лечение состояния «Сердечно-сосудистые заболевания»				
Врач-кардиолог	1	1	1	1
Врач-эндокринолог	0,059	1	0,059	1
Лечение состояния «Нейропатия», «Ампутация нижних конечностей»				
Врач-травматолог-ортопед	0,3	1	0,15	1
Врач-эндокринолог	0,046	1	0,8	1
Лечение состояния «Терминальная хроническая почечная недостаточность»				
Врач-нефролог ⁸	1	10	1	10

В соответствии с ППГ средний норматив финансовых затрат на одно посещение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счёт средств ОМС составил 329 руб. Относительные коэф-

фициенты стоимости посещения с учётом специальности, извлечённые из Письма Минздрава России от 24.12.2019 №11-7/И/2-12330, представлены в табл. 6. Профили медицинской помощи, для которых не были

⁸ Приказ Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1575н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки»

указаны коэффициенты стоимости посещения с учетом специальности, формировали стоимость амбулаторных посещений без данного коэффициента.

Затраты на лекарственную терапию рассчитаны для следующих компонентов:

- лекарственных препаратов, предусмотренных стандартом медицинской помощи при СД1 и СД2, для лечения непосредственно СД;
- терапии состояния нефропатия;
- терапии ИБС (для части пациентов в состоянии СС3 и СС3 в комбинации с другими осложнениями);
- терапии состояния нейропатия.

Таблица 6

Относительные коэффициенты стоимости посещения амбулаторных специалистов с учётом специальности, использованные в расчётах

Table 6

Relative coefficients of the cost of visits to outpatient specialists considering the specialties used in the calculations

Профиль медицинской помощи	Относительный коэффициент стоимости
Эндокринология	1,7598
Терапия	0,8554
Офтальмология	0,6088
Неврология	1,0148
Кардиология и ревматология	0,974
Хирургия	0,9113

СД — это хроническое заболевание, требующее пожизненной лекарственной терапии, на основании чего сделано допущение о необходимости назначения ежедневной лекарственной терапии. Таким образом, средняя курсовая доза на год рассчитывалась как произведение средней суточной дозы и количества дней в году — 365. Расчёт затрат проведён с учётом усреднённого показателя частоты предоставления ЛП, средней суточной дозы ЛП и стоимости единицы действующего вещества ЛП по формуле:

$$\text{Затраты}_{\text{ЛТ}} = \text{УПЧЛП}_{\text{п}} * \text{ССДЛП}_{\text{п}} * 365 * \text{СЕЛП}_{\text{п}},$$

где: Затраты_{ЛТ} — затраты на лекарственную терапию в год на пациента;

УПЧЛП_п — усреднённый показатель частоты предоставления ЛП в год;

ССДЛП — средняя суточная доза ЛП в год;

365 — число дней в году;

СЕ — стоимость единицы действующего вещества ЛП.

Перечень ЛП, усреднённые показатели частоты предоставления ЛП и средние суточные дозы ЛП извлечены из стандарта медицинской помощи взрослым при СД1⁹ и при СД2¹⁰. Поскольку действующий стандарт медицинской помощи по ишемической болезни сердца разработан не на основании клинических рекомендаций, для определения перечня назначаемых препаратов использовались клинические рекомендации¹¹, при этом для ЛП были приняты равновероятностные частоты их назначения. Средние суточные дозы были извлечены из инструкций по медицинскому применению соответствующих ЛП.

Средняя стоимость единицы действующего вещества каждого ЛП рассчитывалась по данным государственных закупок за 2022 год. Для комбинированных состояний здоровья стоимость лекарственной терапии учитывалась как сумма стоимости лекарственной терапии двух состояний, входящих в комбинированное состояние.

Все затраты были дисконтированы по ставке 5% в год, в соответствии с рекомендациями [30]; исходы в модели не дисконтировали.

Результаты / Results

Результаты КЭИ по оценке эффективности способов дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 / Clinical-economic results of efficacy of distance education and blood glucose level in adult patients in diabetes mellitus type 1

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 3 года установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного

⁹ Приказ Минздрава России от 1 октября 2020 г. №1053н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 1-го типа»

¹⁰ Приказ Минздрава России от 1 октября 2020 г. №1054н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2-го типа»

¹¹ Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», взрослые https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1

пациента составляет 234 768 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 — 249 420 руб. Таким образом, сумма затрат на одного пациента при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови на горизонте моделирования 3 года на 14 652 руб. больше по сравнению с базовым сценарием. При этом количество прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 2,9762 года в базовом сценарии и 2,9787 года при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у пациентов с СД, то есть в последнем случае сохраняется 0,0024 года жизни за 3 года. Значение ICER на горизонте моделирования 3 года составило 5 983 844 руб., что выше рассчитанного ПГП.

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 5 лет установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного пациента составляет 375 246 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови — 394 212 руб. То есть сумма затрат на одного пациента при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови на горизонте моделирования 5 лет на 18 966 руб. больше по сравнению с базовым сценарием. При этом сумма прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 4,9062 лет в базовом сценарии и 4,9154 лет при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови, то есть сохраняются 0,0092 лет жизни за 5 лет. Значение ICER на горизонте моделирования 5 лет составило 2 068 018 руб., что ниже рассчитанного ПГП. Далее до 12-го года моделирования при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови значение ICER остаётся ниже рассчитанного ПГП.

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 12 лет установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного пациента составляет 801 196 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД1 — 801 119 руб. То есть сумма затрат на одного пациента при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови на горизонте моделирования 12 лет на 77 руб. меньше по сравнению с использованием базового сценария. При этом сумма прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 11,1842 лет в базовом сценарии и 11,2820 лет при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы

в крови, то есть применение дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови позволяет сохранить 0,0978 лет жизни на одного пациента за 12 лет. Значение ICER на горизонте моделирования 12 лет составило отрицательное значение. 12-ый год моделирования является первым годом, с которого значения ICER становятся отрицательными, а применение дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови становится доминирующей технологией и позволяет начинать экономить средства системы здравоохранения.

Результаты расчёта значений ICER и количества сохранённых лет на горизонте моделирования до 30 лет для пациентов с СД 1-го типа представлены на рис. 2.

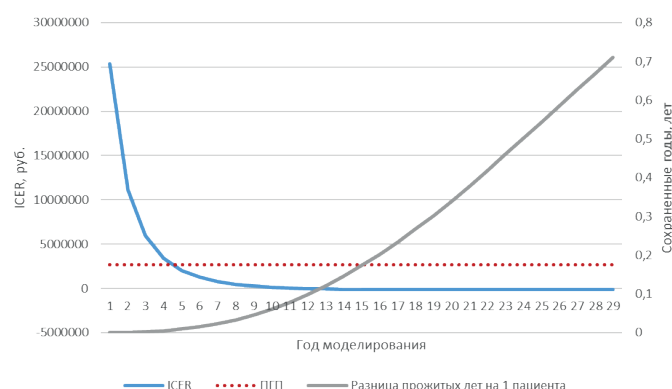


Рис. 2. Значение ICER и количество сохранённых лет на горизонте моделирования в 30 лет для пациентов с СД 1-го типа

Fig. 2. ICER and LYG on 30-years horizon of modelling in diabetes mellitus type 1

Таким образом, до 5 лет значение ICER выше ПГП, но имеет тенденцию к снижению, а после 11 лет моделируемый сценарий становится доминирующим.

Результаты КЭИ по оценке эффективности способов дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с СД2 / Clinical-economic results of efficacy of distance education and blood glucose level in adult patients in diabetes mellitus type 2

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 3 года установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного пациента составляет 300 949 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови — 315 222 руб. (на 14 273 руб. больше). При этом сумма прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 2,8690 года в базовом сценарии и 2,8703 года при при-

менении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови (сохраняется 0,0013 лет жизни на одного пациента за 3 года). Значение ICER на горизонте моделирования 3 года составило 11 300 473 руб., что выше рассчитанного ПГП.

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 5 лет установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного пациента составляет 463 506 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови — 481 587 руб. (на 18 081 руб. больше). При этом сумма прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 4,5857 лет в базовом сценарии и 4,5911 лет при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови (сохранение 0,0054 лет жизни на одного пациента за 5 лет). Значение ICER на горизонте моделирования 5 лет составило 3 358 052 руб., что выше рассчитанного ПГП. Однако уже на 6-м году моделирования значение ICER становится равным 2 029 405 руб., что ниже рассчитанного ПГП.

6-ой год является первым годом моделирования, когда значение ICER становится меньше ПГП. Далее во все последующие годы использования дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови значение ICER остаётся ниже ПГП.

По результатам анализа «затраты-эффективность» на горизонте моделирования 12 лет установлено, что в базовом сценарии сумма затрат на одного пациента составляет 868 078 руб.; при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови — 865 952 руб. (на 2 126 руб. меньше). При этом сумма прожитых лет на одного пациента на том же горизонте моделирования составляет 9,3978 лет в базовом сценарии и 9,4544 лет при применении дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови (сохранение 0,0566 лет жизни на одного пациента за 12 лет). Значение ICER на горизонте моделирования 12 лет составило отрицательное значение. На 12-м году моделирования значения ICER становятся отрицательными, а программа становится доминирующей технологией и позволяет экономить средства системы здравоохранения.

Результаты расчёта значений ICER и количества сохранённых лет на горизонте моделирования в 30 лет для пациентов с СД 2-го типа представлены на рис. 3.

Таким образом, до 6 лет значение ICER выше ПГП, но имеет тенденцию к снижению, а после 12 лет моделируемый сценарий является доминирующим. Также следует отметить, что после 19-го

года моделирования отмечается снижение количества сохранённых лет в популяции пациентов, что обусловлено естественным старением населения и соответствующим ростом вероятности смерти, поскольку средний возраст пациентов с СД2 в модели составляет 57 лет.

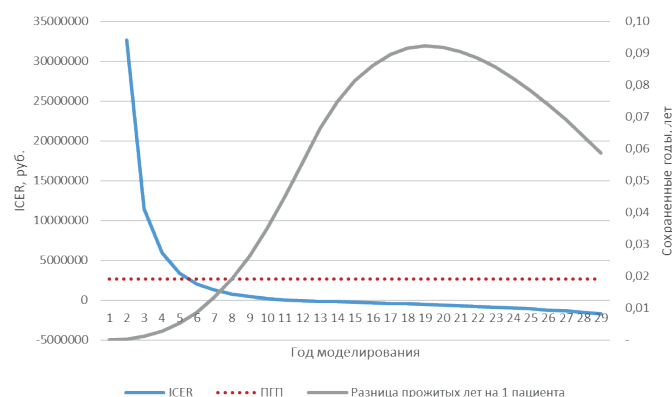


Рис. 3. Значение ICER и количество сохранённых лет на горизонте моделирования в 30 лет для пациентов с СД 2-го типа

Fig. 3. ICER and LYG on 30-years horizon of modelling in diabetes mellitus type 2

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании впервые была проведена подробная оценка затрат и исходов у пациентов с СД, проходивших и не проходивших дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови, с позиции российской системы здравоохранения, кроме того, данное исследование является одним из первых в РФ, рассматривающих с позиции клинко-экономической целесообразности медицинское вмешательство, отличное от применения лекарственных препаратов. Подобные программы позволяют улучшить уровень гликемического контроля пациентов с СД1 и СД2 [31–33]. Стоимостные характеристики программ существенно варьируют в зависимости от отдельных исследований, вместе с тем, рассмотренный нами вариант программы дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови является одним из самых полных среди анализируемых в зарубежных исследованиях. Таким образом, результаты нашего исследования в целом согласуются с результатами зарубежных авторов по оценке клинко-экономической целесообразности дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови пациентов с СД 1-го и 2-го типа.

В рамках моделирования нами были сделаны следующие допущения: все пациенты будут иметь постоянный доступ к программе в рамках горизонта

моделирования; приверженность пациентов к программе (как в плане своевременной и полной передачи данных пациентом об уровне гликемии, так и в плане следования пациентами рекомендациям) составляет 100%. В связи с этим полученные клинические результаты могут быть несколько завышены, а, следовательно, клинико-экономический эффект может оказаться менее выраженным.

Заключение / Conclusion

Дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови для всех пациентов с СД в РФ потенциально может привести как к предотвращению случаев преждевременной смерти от различных осложнений, так и к сокращению финансовых затрат системы здравоохранения в долгосрочной перспективе за счёт снижения количества осложнений, несмотря на необходимость дополнительных затрат на организацию функционирования данной системы.

Дистанционное обучение и мониторинг уровня глюкозы в крови у пациентов СД1 по сравнению со стандартной практикой ведения пациентов с СД в модели является затратно эффективным сценарием с 5-го года, а у пациентов с СД2 — с 6-го года, а с 11-го и 12-го года, соответственно, анализируе-

мый сценарий является доминирующим. Таким образом, клинико-экономическая целесообразность дистанционного обучения и мониторинга уровня глюкозы в крови продемонстрирована в настоящем исследовании при СД и 1-го, и 2-го типа.

Полученные нами результаты должны учитываться при принятии решений о финансировании рассматриваемой медицинской технологии за счёт государственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interests. Authors declared about absence of the potential conflict of interests with the mentioned publication.

Участие авторов. Омеляновский В. В. — концепция исследования, написание и редактирование текста, Федяева В. К. — разработка модели, обработка результатов, написание текста.

Participation of authors. Omelyanovskiy VV — conceptual elaboration, writing and text edition, Fedyaeva VK — modelling, results' evaluation, manuscript writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Омеляновский Виталий Владимирович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

SPIN-код: 1776-4270

д. м. н., профессор, Генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; руководитель Центра финансов здравоохранения ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; зав. кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Федяева Влада Константиновна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: fedyaeva@rosmedex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7730-1237>

и. о. начальника отдела методологии разработки и экспертной оценки клинических рекомендаций, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия)

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy V. Omelyanovskiy

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

SPIN code: 1776-4270

MD, PhD, DrSci Med, professor, Director of the Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief of HealthCare finance of the Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation; Head of the Department for economy, management and health technologies assessment in the Russian medical academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Vlada K. Fedyaeva

Corresponding Author

e-mail: fedyaeva@rosmedex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7730-1237>

Acting Head of Clinical guidelines methodology development and expertise of Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Diabetes [Электронный ресурс]. (дата обращения 17.05.2023) [World Health Organization. Diabetes. accessed 17.05.2023. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности в мире за период 2000–2019 гг. [Электронный ресурс]. (дата обращения 17.05.2023). [World Health Organization. WHO publishes statistics on mortality and disability in the world 2000-2019 yy.] (accessed 17.05.2023). (In Russ.). Доступно по: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
3. Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. (дата обращения 17.05.2023). [WHO. 10 leading reasons of death in the world (accessed 17.05.2023). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8664.
5. Федяева В.К., Омеляновский В.В., Сухоруких О.А. и др. Клинико-экономическая целесообразность терапевтического обучения (в школе диабета) пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022(1):23-33. [Fedyayeva VK, Omelyanovskiy VV, Sukhorukikh OA, et al. Economic evaluation of therapeutic education (in diabetes school) for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2022;(1):23-33. (In Russ.)]. doi: 10.17116/medtech20224401123.
6. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):533-9. doi: 10.2337/dc10-1259.
7. Kirwan M, Vandelandotte C, Fenning A, Duncan MJ. Diabetes self-management smartphone application for adults with type 1 diabetes: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013 Nov 13;15(11):e235. doi: 10.2196/jmir.2588.
8. Zhou P, Xu L, Liu X, Huang J, Xu W, Chen W. Web-based telemedicine for management of type 2 diabetes through glucose uploads: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Dec 1;7(12):8848-54.
9. Hee-Sung K. Impact of Web-based nurse's education on glycosylated haemoglobin in type 2 diabetic patients. *J Clin Nurs*. 2007 Jul;16(7):1361-6. doi: 10.1111/j.1365-2702.2007.01506.x.
10. Crowley MJ, Edelman D, McAndrew AT, et al. Practical Telemedicine for Veterans with Persistently Poor Diabetes Control: A Randomized Pilot Trial. *Telemed J E Health*. 2016 May;22(5):376-84. doi: 10.1089/tmj.2015.0145.
11. Yoon KH, Kim HS. A short message service by cellular phone in type 2 diabetic patients for 12 months. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Feb;79(2):256-61. doi: 10.1016/j.diabres.2007.09.007.
12. Безденежных Т.П., Омеляновский В.В., Мусина Н.З. и др. Теоретические подходы к определению порога готовности платить за технологии здравоохранения. *Фармация*. 2018;67(8):9-15. [Bezdenezhnykh TP, Omelyanovskiy VV, Musina NZ, et al. Theoretical approaches to determining the willingness-to-pay threshold for health technologies. *Farmatsiya (Pharmacy)*. 2018;67(8):9-15. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25419218-2018-08-02.
13. Зеленова О.В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения. *Менеджер здравоохранения*. 2011;(6):61-69. [Zelenova OV. Current methods for investigation willingness to pay for the Health care. *Manager of healthcare*. 2011;(6):61-69. (In Russ.)]. doi: 10.35567/1999-4508-2018-2.
14. Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Валовой внутренний продукт, годовые данные (в текущих ценах) [Электронный ресурс]. [Federal State statistical service. National GDP, annual data (current prices) (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/94cQBmp/tab1.htm> (дата обращения: 26.02.2021).
15. Федеральная служба государственной статистики. Демография. [Электронный ресурс]. [Federal State statistical service. Demography (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 17.05.2023).
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. [Dedov II, Shestakova M, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9686.
17. Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2019;22(2):105-114. [Kalashnikov VY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2019;22(2):105-114. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM10167.
18. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):160-169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):160-169. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9687.
19. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(4):230-240. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):230-240 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9797.
20. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):170-177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):170-177 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9688.
21. Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология острых осложнений (комы) по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(6):444-454. [Mayorov AY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):444-454. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM10028.
22. «Федеральный Регистр сахарного диабета» РФ, данные 2020 г. [The Federal Diabetes mellitus register. Data on 2020 (In Russ.)].
23. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
26. Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. и др. Клиническая оценка внедрения первой пилотной Российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА». *Сахарный диабет*. 2023;26(1):30-38. [Galstyan GR, Mayorov AY, Melnikova OG, et al. Clinical evaluation of the implementation of the first pilot Russian integrated program for an integrated approach to the management of diabetes mellitus "NORMA". *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):30-38. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM13008.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
28. Health Quality Ontario. Continuous Monitoring of Glucose for Type 1 Diabetes: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2018 Feb 21;18(2):1-160.
29. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
30. Омеляновский В.В., Авксеньева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭКМП». 2016. — 20 с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Guidelines for clinical-economic evaluation of medicine. FGBU. 2016. (In Russ.)].
31. Fitzner KK, Heckinger E, Tulas KM, et al. Telehealth technologies: changing the way we deliver efficacious and cost-effective diabetes self-management education. *J Health Care Poor Underserved*. 2014 Nov;25(4):1853-97. doi: 10.1353/hpu.2014.0157.
32. Mounié M, Costa N, Gourdy P, et al. Correction to: Cost-Effectiveness Evaluation of a Remote Monitoring Programme Including Lifestyle Education Software in Type 2 Diabetes: Results of the Educ@dom Study. *Diabetes Ther*. 2022 May;13(5):1131-1132. doi: 10.1007/s13300-022-01248-6. Erratum for: *Diabetes Ther*. 2022 Apr;13(4):693-708.
33. Rinaldi G, Hijazi A, Haghparsat-Bidgoli H. Cost and cost-effectiveness of mHealth interventions for the prevention and control of type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108084. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108084.

Фармакоэкономическое исследование эффективности цитогенетических исследований у пациентов с множественной миеломой перед назначением терапии первой линии

© Заболотнева Ю. А.¹, Крысанов И. С.^{1, 2}

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель исследования. Проведение оценки затраты-эффективность при проведении цитогенетических исследований перед назначением различных режимов первой линии терапии множественной миеломы (ММ). **Материалы и методы.** Фармакоэкономическое исследование выполнено методом анализа «затраты-эффективность» в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ). **Результаты.** Обзор литературы продемонстрировал, что на настоящий момент доступно ограниченное количество данных по клинической эффективности анализируемых режимов в первой линии как у пациентов с обычным, так и высоким цитогенетическим риском. Анализ «затраты-эффективность» показал, что среди трёх исследуемых схем терапии 1-ой линии (VMP, Rd, VRd) по показателю ВБП (выживаемость без прогрессии) коэффициент был минимальным для схемы VMP у пациентов высокого цитогенетического риска. **Заключение.** Проведённое исследование продемонстрировало, что выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ. Это может быть использовано в будущем для формирования рекомендаций и стандартов оказания помощи таким пациентам в первой линии.

Ключевые слова: множественная миелома; фармакоэкономика; цитогенетические исследования; анализ затраты-эффективность; анализ затраты-полезность; анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Заболотнева Ю. А., Крысанов И. С. Фармакоэкономическое исследование эффективности цитогенетических исследований у пациентов с множественной миеломой перед назначением терапии первой линии. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):40–51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-40-51>

Поступила: 07.12.2023. **В доработанном виде:** 18.12.2023. **Принята к печати:** 22.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Pharmacoeconomic study of the effectiveness of cytogenetic studies in patients with multiple myeloma before prescribing first-line therapy

© Yulia A. Zabolotneva¹, Ivan S. Krysanov^{1,2}

¹ — FSBEI HE «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² — Medical Institute of Continuing Education FSBEI HE "Russian Biotechnological University", Moscow, Russian Federation

Abstract. Purpose of the study. Conducting an assessment of the economic consequences (clinical and economic analysis) when conducting cytogenetic studies before prescribing various first-line treatment regimens for multiple myeloma (MM). **Materials and methods.** The pharmacoeconomic study was carried out using the method of cost analysis, "cost-effectiveness" within the framework of the State Guarantee Program (SGP). **Results.** A review of the literature demonstrated that a limited number of data are currently available on the clinical effectiveness of the analyzed regimens in the first line, both in patients with normal and high cytogenetic risk. The cost-effectiveness analysis showed that among the three studied 1st-line treatment regimens (VMP, Rd, VRd), in terms of PFS (progression-free survival), the coefficient was minimal for the VMP regimen in patients with high cytogenetic risk. **Conclusion.** The study showed that the choice and prescription of first-line therapy, depending on the results of a cytogenetic study, is a clinically effective and cost-effective approach to organizing medical care for adult patients with multiple myeloma in the Russian Federation. This could be used in the future to formulate.

Keywords: multiple myeloma; pharmacoeconomics; cytogenetic studies; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; budget impact analysis

For citation: Zabolotneva YuA, Krysanov IS. Pharmacoeconomic study of the effectiveness of cytogenetic studies in patients with MM before prescribing first-line therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):40–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-40-51>

Received: 07.12.2023. **Revision received:** 18.12.2023. **Accepted:** 22.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ) характеризуется пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге. При ММ злокачественные клетки секретируют аномальный белок (парапротеин, М-протеин), вызывающий поражение различных внутренних органов. Заболевание может проявляться широким спектром симптомов, включая гиперкальциемию (С), почечную недостаточность (R), анемию (А) и боль в костях или переломы (В) (так называемый CRAB-синдром) [1]. ММ чаще всего встречается у людей старше 60 лет. Заболеваемость постоянно растёт: в период с 1990 по 2016 года число новых случаев заболевания во всём мире увеличилось на 126% [2, 3].

Целью лечения ММ является увеличение выживаемости и повышение качества жизни. За последние 10 лет достигнуто значительное улучшение результатов лечения пациентов, но это заболевание остаётся неизлечимым. Текущие варианты лечения включают аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ауто-ТГСК) с высокодозной химиотерапией. Не все пациенты подходят для ауто-ТГСК, для её проведения больной должен соответствовать определённым критериям [4].

В настоящее время для лечения ММ в мире используют различные классы препаратов:

- Цитотоксические химиотерапевтические препараты — мелфалан, винкристин, циклофосфамид и бендамустин;
- Кортикостероиды — дексаметазон и преднизолон;
- Иммуномодулирующие препараты — талидомид, леналидомид и помалидомид;
- Ингибиторы протеасом — бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб;
- Моноклональные антитела к CD38 — даратумумаб и изатуксимаб;
- Антитела против SLAMF7 — элотузумаб.

Терапия пациентов с ММ часто проводится в виде комбинации двух или трёх препаратов из различных классов, потому что комбинированное лечение даёт лучший ответ. Поскольку ММ неизлечима, у большинства пациентов в конечном итоге возникает рецидив после первой линии терапии. Как правило, пациенты требуют нескольких линий терапии на протяжении всего заболевания [5].

В настоящее время доказано, что конкретные хромосомные aberrации у пациентов с ММ определяют высокий риск и неблагоприятный исход заболевания. К ним относят t (4;14) (p16; q32) (промежуточный риск, медиана общей выживаемости (ОВ) — 5 лет), t (14;16) (q32; q23) (высокий риск, медиана ОВ —

3 года), t (14;20) (q32; q11) (высокий риск, медиана ОВ — 3 года) и del (17p) (высокий риск, медиана ОВ — 3 года) [6]. Генетические нарушения, как t (11;14) (q13; q32), t (6;14) (p21; q32) и трисомии за исключением трисомии 1, 13, 21, ассоциируются с благоприятным течением заболевания и медианой ОВ 7–10 лет [7, 8].

В многочисленных клинических исследованиях подтвердили высокую эффективность комбинации бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (схема VMP) у больных с различными формами ММ [2–9]. В настоящее время проведено множество клинических исследований, доказывающих эффективность бортезомиба в комбинации со стандартной химиотерапией, гормональными и другими таргетными препаратами как в 1-ой линии, так и при рефрактерной и рецидивирующей формах ММ [13–14]. Не менее значимым открытием в лечении ММ стало доказательство эффективности препаратов группы иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид, помалидомид), и сейчас в клинической практике доступно множество высокоэффективных схем, комбинирующих различные таргетные препараты между собой. Так, полный ответ на терапии VRD (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон) достигает 46% больных, а трёхлетняя общая выживаемость (ОВ) равняется 88% [16–18].

С учётом внедрения в клиническую практику терапии ММ новых агентов, актуальным является вопрос о выборе наиболее оптимальной схемы терапии с учётом риска на основании результатов цитогенетических исследований.

В то же время вопросы стоимости цитогенетических исследований и целесообразности их проведения с экономической точки зрения остаются нерешёнными. Полномасштабных, как международных, так и российских фармакоэкономических исследований целесообразности проведения цитогенетических обследований у больных с ММ в первой линии терапии не проводилось. Так же не изучалась экономическая оценка целесообразности выбора противоопухолевой терапии на основании цитогенетических исследований. Все это определило актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы / Materials and methods

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного клинко-экономического анализа назначения цитогенетического исследования перед первой линией терапии ММ и подбора терапии в зависимости от результатов на территории Российской Федерации (РФ).

Задачами данного исследования явились:

- Провести поиск и анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по клинической эффективности применения различных лекарственных режимов в зависимости от результатов цитогенетических исследований, выполненных на первой линии терапии ММ;
- Провести анализ прямых медицинских затрат, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с множественной миеломой с учётом применения анализируемых лекарственных препаратов;
- Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» применения различных вариантов лекарственной терапии первой линии у пациентов с множественной миеломой на территории РФ;

Гипотеза исследования: Выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ.

Предполагается, что проведение цитогенетических исследований пациентам с ММ перед назначением терапии первой линии может способствовать повышению экономической эффективности, так как позволит выбрать наиболее оптимальную (эффективную) с клинической и экономической точки зрения противоопухолевую терапию, что откроет в свою очередь возможности персонализированной терапии для каждого конкретного пациента.

В доступных источниках был проведён поиск работ по эффективности и безопасности применения в качестве терапии первой линии различных режимов терапии ММ, одобренных для применения в РФ (в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по множественной миеломе [19]). Для выполнения обзора литературы были определены критерии в соответствии со схемой PICO (S) [20]: популяция (P): взрослые пациенты с установленным диагнозом множественная миелома, нуждающиеся в назначении терапии первой линии; интервенция (I): режимы терапии первой линии, применяемые у пациентов с обычным и высоким цитогенетическим риском; результаты (O): общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, добавленные годы жизни (life-years-gained, LYG) и добавленные годы качественной жизни (quality adjusted life-years, QALY); вид исследований (S): рандомизированные клинические исследования, мета-анализы, систематические

обзоры, не прямые сравнения, сетевой мета-анализ, исследования реальной клинической практики.

Литературный поиск был проведён в базе данных PubMed с использованием терминов MeSH (Medical Subjects Headings) «multiple myeloma» AND «first line treatment efficacy» AND «high risk cytogenetic» среди статей на английском языке, а также в российской информационно-аналитической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам: «множественная миелома», «эффективность первой линии», «высокий цитогенетический риск». Были применены фильтры по типу публикации (видам исследований PICOS), а также ограничения для возраста пациентов — 18+. Глубина поиска — 10 лет.

Для анализа отбирались работы с высоким уровнем доказательности, в которых исследовалось сравнение эффективности и безопасности применения анализируемых схем терапии в качестве 1-й линии для лечения множественной миеломы у взрослых пациентов.

Исходя из гипотезы исследования о том, выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования является клинически эффективным и экономически оправданным, в рамках настоящей работы была проведена фармакоэкономическая оценка применения различных препаратов, используемых в рамках первой линии у пациентов с высоким и обычным цитогенетическим риском.

Настоящий клинко-экономический анализ выполнялся с позиции системы здравоохранения Российской Федерации, в связи с этим в анализе оценивались только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счёт бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Оценка затрат на оказание помощи пациентам с множественной миеломой проводилась с учётом прямых медицинских затрат на:

- лекарственные препараты 1-й линии терапии;
- медицинскую помощь (амбулаторно-поликлиническое наблюдение, молекулярно-генетические исследования с целью наблюдения, в условиях дневных стационаров первичная медико-санитарная помощь, специализированная медицинская помощь для оказания медицинской помощи по профилю "онкология");
- стоимость цитогенетических исследований.

Для определения исследуемых режимов были использованы следующие критерии отбора: показание к применению у взрослых пациентов с множественной миеломой в первой линии согласно официаль-

ной инструкции по медицинскому применению препарата; наличие в Российских клинических рекомендациях лечения пациентов с множественной миеломой [19]; наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2023 г.; наличие данных о качестве жизни, связанного со здоровьем при лечении с применением анализируемых препаратов/режимов. Несоответствие хотя бы одного из критериев, служило основанием для исключения режима из дальнейшего анализа. В качестве анализируемых схем терапии было отобрано 3 схемы, соответствующих всем критериям отбора: VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон); Rd (леналидомид, дексаметазон), VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон).

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводился клинико-экономическим методом — «затраты-эффективность». Данный метод подразумевает соотношение затрат с полученными результатами эффективности и сравнение альтернативных медицинских технологий по этому показателю.

Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ, руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований [21].

При проведении клинико-экономического анализа учитывались прямые медицинские затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственных средств леналидомид, бортезомиб, мелфалан, дексаметазон, преднизолон. Анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельных отпускных цен.

Все расчёты выполнены с учётом 10% НДС и максимальной отпускной цены для Московской области (по данным ГРЛС на 25.10.2022). Расчётное количество флаконов/упаковок, которое требуется для лечения одного пациента в течение года, основано на результатах РКИ: леналидомида, бортезомиба и дексаметазона (VRd) — данные RWE (Real World Evidence — исследование реальной клинической практики VRd) [22]; леналидомида и дексаметазона (Rd) — FIRST [23], бортезомиба, мелфалана и дексаметазона (VMP) — VISTA [12]. Рассчитаны прямые медицинские затраты на одного пациента в год для каждой из схем (все препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2023 год).

Анализ «затраты-эффективность» позволяет сопоставить расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств.

Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения — переход от цены лечения к цене его результата. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения — переход от цены лечения к цене его результата. Расчёт показателя «затраты/эффективность» производился по формуле $CER = Cost/Ef$, где Cost — затраты на ЛС, руб; Ef — показатель эффективности лечения [25].

Результаты / Results

Поиск публикаций проводился в сентябре 2022 г. — январе 2023 г. По первоначальному поисковому запросу в базе данных PubMed было найдено 44 публикации. 5 публикаций было найдено в eLIBRARY.ru.

В ходе обзора было выявлено, что на настоящий момент доступно ограниченное число данных по клинической эффективности анализируемых режимов в первой линии как у пациентов с обычным, так и высоким цитогенетическим риском.

Ниже представлены дизайн и результаты каждого из включённых в анализ исследований.

В исследовании **FIRST** изучались результаты выживаемости пациентов с впервые диагностированной ММ, не кандидатов на трансплантацию, получавших леналидомид и низкие дозы дексаметазона до прогрессирования заболевания (Rd непрерывный), Rd в течение 72 недель (18 циклов; Rd18) или мелфалан, преднизолон и талидомид (MPT; 72 недели). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Общая выживаемость (ОВ) была ключевой вторичной конечной точкой (заключительный анализ предполагал период наблюдения ≥ 60 месяцев). Пациенты были рандомизированы в группы Rd Continuous (непрерывное назначение режима Rd) ($n = 535$), Rd18 ($n = 541$) или MPT ($n = 547$). При медиане наблюдения 67 месяцев ВБП была значительно выше при непрерывном назначении Rd по сравнению с MPT (отношение рисков [ОР], 0,69; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,59–0,79; $p < 0,00001$). Медиана ОВ была на 10 месяцев больше при непрерывном приёме Rd по сравнению с MPT (59,1 против 49,1 месяца; ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p = 0,0023$) и сопоставима с группой при Rd18 (62,3 месяца). У пациентов, достигших полного или очень хорошего частичного ответа, Rd Continuous имел среднее время до следующего лечения на ≈ 30 месяцев больше, чем Rd18

(69,5 против 39,9 месяцев). Непрерывное лечение Rd значительно улучшило результаты выживаемости по сравнению с МРТ, что подтверждает необходимость непрерывного назначения Rd в качестве стандарта лечения пациентов с впервые выявленной ММ, не подходящих для трансплантации.

В исследовании VISTA оценивался эффект комбинации мелфалана с бортезомибом и преднизолоном (VMP) или без бортезомиба (MP) у пациентов с впервые диагностированной миеломой, которым не была показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. Всего в это исследование было включено 682 пациента. Пациенты получали до девяти 6-недельных циклов VMP ($n = 344$) или MP ($n = 338$).

При медиане наблюдения 36,7 месяца риск смерти при терапии VMP снизился на 35% по сравнению с MP (отношение рисков 0,653; $p < 0,001$); медиана ОВ не была достигнута при VMP по сравнению с 43 месяцами при MP; Показатели 3-летней выживаемости составили 68,5% по сравнению с 54,0%. Показатели ответа на последующую терапию талидомидом (41% против 53%) и леналидомидом (59% против 52%) были одинаковыми после VMP или MP; частота ответа на последующую терапию на основе бортезомиба составила 47% по сравнению с 59%. Среди пациентов, получавших VMP ($n = 178$) и MP ($n = 233$), медиана выживаемости от начала последующей терапии составила 30,2 и 21,9 месяца соответственно.

Полученные результаты подтверждают превосходство комбинации VMP над терапией MP у пациентов, ранее не получавших лечения, с впервые диагностированной ММ, которым была противопоказана трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Исследование реальной клинической практики назначения режима VRd / A study of the actual clinical practice of prescribing the VRd regimen

В исследовании использованы реальные данные из баз данных США пациентов с ММ для изучения моделей лечения и результатов у пациентов с высоким цитогенетическим риском по сравнению со стандартным. Это было ретроспективное обсервационное когортное исследование взрослых пациентов с ММ. В когорту высокого риска вошли пациенты с генетическими аномалиями высокого риска в соответствии с Критериями mSMART. Среди 6138 подходящих пациентов 6137, 3160 и 1654 получали лечение первой, второй и третьей линии соответственно. В общей сложности 1624 и 2544 пациента были отнесены к группе высокого и стандартного риска соответственно. VRd был наиболее распространенным режимом лечения первой линии (получили >40% пациентов) во всех изученных группах.

Результаты описанных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика клинических исследований режимов терапии первой линии множественной миеломы, включённых в исследование

Table 1

General characteristics of clinical studies of first-line treatment regimens for multiple myeloma included in the study

Исследование	Схема терапии	Число пациентов	Цитогенетические аномалии высокого риска	ОВ		ВБП		Медиана наблюдения, мес.
				мес.	%	мес.	%	
FIRST [22]	Rd cont no high risk	43	t (4;14), t (14;16) и/или del (17p)	68,7	40,3-летняя	31,1	45,3-летняя	67
	Rd cont high risk	205		24,3	71,3-летняя	8,4	3,3-летняя	
RWE Study [23]	VRd no high risk	1072	t [4;14], t [14;16], t [14;20], del (17p), TP53 mut, 1q gain	94,1	нд	26,1		26 [11–49]
	VRd high risk	372		48,4	нд	17,5		19 [18–36]
VISTA [12]	VMP no high risk	142	t (4;14), t (14;16) и/или del (17p)	71,6			27,4	36,7
	VMP high risk	26		56,1			24,1	

Таблица 2

Общая характеристика лекарственных препаратов/схем, включённых в анализ затрат на курс терапии

Table 2

General characteristics of drugs/regimens included in the cost analysis for a course of therapy

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
VMР Бортезомиб	лиофилизат для приготовления раствора	2,5 мг — флаконы (1) — пачки картонные	1	раствор для внутривенного и подкожного введения	1,3 мг/м ² п/к или в/в	1-4-й курсы: дни 1-4-й Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й Лечение возобновляется на 43-й день. • 5-9-й курсы: дни 1-4-й Бортезомиб 1,3 мг/м ² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й Лечение возобновляется на 43-й день.	2,2 мг	19385	1008020
VMР Мелфалан	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 25 шт. — флакон (1)	2 мг	25	Пероральный	9 мг/м ²	1-4-й курсы: Мелфалан 9 мг/м ² внутрь, дни 1-4-й Лечение возобновляется на 43-й день. 5-9-й курсы: о Мелфалан 9 мг/м ² внутрь, дни 1-4-й Лечение возобновляется на 43-й день.	16 мг	3160	37920

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
VMP Преднизолон	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 30 мг/мл, 1 мл — ампулы (3)	30 мг	10	внутривенно или внутримышечно	60 мг/м ²	1-4-й курсы: дни 1-4-й о Преднизолон 60 мг/м ² внутрь Лечение возобновляется на 43-й день. 5-9-й курсы: дни 1-4-й о Преднизолон 60 мг/м ² внутрь, Лечение возобновляется на 43-й день.	103,8 мг	131,66	1711,6
Общая стоимость VMP (руб.)									1047651,6
VRd Бортезомиб	лиофилизат для приготовления раствора	2,5 мг — флаконы (1) — пачки картонные	1	раствор для внутривенного и подкожного введения	1,3 мг/м ² п/к или в/в	1,3 мг/м ² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов	2,5 мг	19385	620320
VRd Леналидомид	капсулы, 25 мг, 7 шт. упаковки ячейковые контурные (3)	25 мг	21	пероральный	25 мг	Леналидомид 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов	25 мг	154430	926580

Схема (МНН)	Лекарственная форма	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Дозировка	Режим дозирования	Кол-во единиц на 1 приём, шт.	Стоимость 1 упаковки, руб. (без НДС** и ТН***)	Стоимость курса, руб. (с учётом НДС** и макс. отпус. цены)
VRd Дексаметазон	таблетки, 10 мг, 30 шт. — упаковки ячейковые контурные (2) — пачки картонные	10 мг	60	Пероральный	20 мг	Дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 дни каждого цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.	20 мг	699,6	15391,2
Общая стоимость VRd (руб.)									1562291,20
Rd Леналидомид	капсулы, 25 мг, 7 шт. — упаковки ячейковые контурные (3) — пачки картонные	25 мг	21	пероральный	25 мг	Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21-й Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.	25 мг	154430	2779740,00
Rd дексаметазон	таблетки, 10 мг, 30 шт. — упаковки ячейковые контурные (2) — пачки картонные	10 мг	60	Пероральный	20 мг	Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.	20 мг	699,6	3498,00
Общая стоимость Rd (руб.)									2783238,00

Для выполнения клинико-экономического анализа использовались следующие схемы терапии множественной миеломы в первой линии (режим назначения представлен в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и терапии ММ) (табл. 2):

VMP: 1–4-й курсы: Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й. Лечение возобновляется на 43-й день.

5–9-й курсы: Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й. Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-й. Лечение возобновляется на 43-й день.

VRd: Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла. Леналидомид 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения. Дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или 40 мг с 1 по 4 и с 9 по 12 день каждого цикла. Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно. Рекомендуются до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.

Rd: Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1–21-й. Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й. Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Стоимость цитогенетических исследований (непосредственно изучения кариотипа и отдельных перестроек высокого цитогенетического риска) была взята с сайта www.invitro.ru (дата обращения 31.01.2023).

Учитывалась стоимость следующих исследований:

- Цитогенетический анализ клеток костного мозга (кариотип) Cytogenetic analysis of bone marrow (karyotype);
- Анализ транслокации t (4;14) (p16; q32) (FISH, колич.) Analysis of translocation t (4;14) (p16; q32) (FISH, quantitative);
- Анализ транслокации t (14;16) (IGH/MAFB) (FISH, колич.) Analysis of translocation t (14;16) (IGH/MAFB) (FISH, quantitative);
- Анализ делеции TP53 гена (FISH, колич.) Analysis of TP53 gene deletion (FISH, quantitative).

Опухолевая прогрессия ММ характеризуется весьма сложными хромосомными и молекулярно-генетическими нарушениями. Степень выраженности последних позволяет говорить о клональной эволюции генетических нарушений при ММ. Обна-

ружение генетических поломок позволяет выделить различные клональные патологические процессы в сложной многоступенчатой модели прогрессии. Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток на начальных этапах развития ММ — существенное ограничение для стандартного кариотипирования, поскольку анализ ограничивается только вступившими в метафазу клетками. Кроме того, некоторые хромосомные нарушения невозможно обнаружить методами стандартной цитогенетики (G-бэндинга) из-за чрезвычайно малых размеров повреждённых участков в хромосоме — так называемых скрытых хромосомных aberrаций. Все эти ограничения вполне преодолеваются популярным в клинике молекулярно-цитогенетическим методом — флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH) во всех её вариациях [23].

Частота встречаемости различных цитогенетических перестроек в популяции пациентов с ММ представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота встречаемости различных генетических перестроек у пациентов с множественной миеломой [24]

Table 3

The frequency of occurrence of various genetic rearrangements in patients with multiple myeloma [24]

Цитогенетические аномалии	% встречаемости
t (4;14)	15
t (14;16)	4
t (14;20)	2
del (17p)	5–10
del (1p)	20–30
1q21+	30–40

Отобранные для анализа исследования на наличие цитогенетических перестроек (транслокации, делеции) расцениваются экспертами как показатели миеломы высокого риска. Пациенты с ММ, у которых наблюдаются данные перестройки, характеризуются меньшей общей выживаемостью и более высокой скоростью прогрессирования миеломы.

Прямые медицинские затраты рассчитаны при назначении схем VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), Rd (леналидомид, дексаметазон). Независимо от цитогенетического риска, и у пациентов с обычным риском, и с высоким нет различий в частоте назначения схем в первой линии терапии в соответствии с Клиническими рекомендациями [19]. Для расчёта стоимости схемы терапии для VMP бралась

стоимость курсов из 8 циклов, для VRd — 8 циклов, для Rd — 12 месяцев, что соответствует режимам назначения, указанным в Проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ (2022). В общую стоимость затрат включались стоимость

лекарственной терапии, стоимость цитогенетических исследований, оказание медицинской помощи.

Наиболее экономичным режимом терапии 1-й линии оказался режим VMP, далее VRd и уже затем Rd (табл. 4).

Таблица 4

Анализ затраты-эффективность первой линии терапии множественной миеломы

Table 4

Cost-effectiveness analysis of first-line therapy for multiple myeloma

Режимы	Общая стоимость схемы (НДС), руб.	ВВП (мес.)	ОВ (мес.)	Общие затраты, руб.	CER	CER (cyto)
VMP	1047651,6	27,4	56,4	1208115,8	38235,46	39759
VMP high risk cytogenetic	1047651,6	24,1	44,1	1208115,8	43471,02	45203,2
Rd	2783238	31,1	69,9	2943702,20	89493,18	90835,43
Rd high risk cytogenetic	2783238	8,4	19,3	2943702,20	331337,86	336307,5
VRd	1562291,2	26,1	94,1	1722755,40	59857,90	61457,33
VRd high risk cytogenetic	1562291,2	17,5	48,4	1722755,40	89273,78	91659,21

При анализе затраты-эффективность и расчёте коэффициента «затраты-эффективность» (CER) всех трёх исследуемых схем по показателю ВВП (выживаемость без прогрессии) независимо от того, учитывалась ли стоимость цитогенетических исследований или нет, данный коэффициент был минимальным для схемы VMP (38235,46 и 43471,02 — без и при включении в общую стоимость исследования на наличие цитогенетических перестроек). Для VRd эти показатели составили 59857,90 и 89273,78 соответственно, для Rd оказались максимальными — 89493,18 и 331337,86.

Таким образом, назначение схемы VMP требует наименьших затрат для достижения единицы эффективности, то есть является доминирующей альтернативой по сравнению со стоимостью схем VRd и Rd по показателю «стоимость среднего времени до прогрессирования заболевания» независимо от необходимости тестирования пациентов на наличие высокого цитогенетического риска.

В ходе фармакоэкономического анализа был проведён поиск и анализ научных публикаций по изучению клинической эффективности применения различных лекарственных режимов в первой линии терапии ММ, в том числе в зависимости от цитогенетического риска (стандартный и высокий). Были

отобраны схемы терапии первой линии для проведения дальнейшего фармакоэкономического анализа (VMP, VRd, Rd). Осуществлен анализ прямых медицинских затрат, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с ММ в первой линии с учётом исследуемых режимов. Проведён сравнительный фармакоэкономический анализ («затраты-эффективность»), в ходе которого было показано превосходство схемы VMP над остальными изучаемыми режимами.

Заключение / Conclusion

Таким образом, данное фармакоэкономическое исследование показало, что выбор и назначение терапии первой линии в зависимости от результатов цитогенетического исследования (в частности, при высоком цитогенетическом риске назначении пациентам схемы VMP вместо Rd или VRd) является клинически эффективным и экономически оправданным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам с множественной миеломой на территории РФ. Это может быть использовано в будущем для формирования рекомендаций и стандартов оказания помощи таким пациентам в первой линии.

Внедрение полученных результатов позволит повысить эффективность, доступность и качество оказания медицинской помощи больным с ММ; снизить расходы, связанные с лечением заболевания, что будет способствовать более рациональному применению лекарственных препаратов при лечении данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Заболотнева Ю. А. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и интерпретация результатов рабо-

ты, написание текста и критический пересмотр его содержания; Крысанов И. С. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, написание текста и критический пересмотр его содержания.

Participation of authors. Zabolotneva YuA — significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text and critical revision of its content; Krysanov IS — significant contribution to the concept or design of the work, approval of the final version of the article for publication, writing the text and critical revision of its content

Финансирование. Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Financing. This study did not require additional funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заболотнева Юлия Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ulia1984mail@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>

аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Крысанов Иван Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-код: 1290-4976

к. фарм. н., доцент, заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы Научно-образовательного института фармации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Yuliya A. Zabolotneva

Corresponding author

e-mail: ulia1984mail@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>

post-graduate student of the UNESCO Chair “Healthy lifestyle is the key to successful development”, FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Ivan S. Krysanov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN code: 1290-4976

PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Laboratory for Assessment of Healthcare Technologies and Clinical and Economic Expertise of the Scientific and Educational Institute of Pharmacy of the FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation; head of the pharmacy course at the Medical Institute of Continuing Education of the BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 2013 Oct;42 (10):684–8.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4 (9):1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
3. Cancer.net. Multiple Myeloma: Risk Factors and Prevention. 2020. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/risk-factors-and-prevention>. Accessed: 2020.
4. International Myeloma Foundation. Role of transplant. 2020. Available at: <https://www.myeloma.org/autologous-stem-cell-transplant>. Accessed: 03 June 2020.
5. American Cancer Society. Drug Therapy for Multiple Myeloma. 2020. Available at: [https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html#:~:text=Using%20these%20drugs%20together%20to%20treat%20multiple%20myeloma&text=Lenalidomide%20\(or%20pomali-domide%20or%20thalidomide,daratumumab\)%20and%20dexamethasone](https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html#:~:text=Using%20these%20drugs%20together%20to%20treat%20multiple%20myeloma&text=Lenalidomide%20(or%20pomali-domide%20or%20thalidomide,daratumumab)%20and%20dexamethasone). Accessed: 05 June 2020.
6. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016 Jun 16;127 (24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.

7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33 (26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
8. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015; 5 (10):e365. Published 2015 Oct 30. doi:10.1038/bcj.2015.92
9. San Miguel JF, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359 (9):906–17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
10. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica*. 2008 Apr;93 (4):560–5. doi: 10.3324/haematol.12106.
11. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, et al. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90 (4):314–9. doi: 10.1002/ajh.23933.
12. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28 (13):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0638.
13. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et al. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96 (3):431–439. doi: 10.1007/s00277-016-2901-x.
14. Niesvizky R, Coleman M, Mark T. Best practices in the management of newly diagnosed multiple myeloma patients who will not undergo transplant. *Oncology (Williston Park)*. 2010 Mar;24 (3 Suppl 2):14–21.
15. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jan 18;131 (3):301–310. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047.
16. Durie BG, Hoering A, Sexton R, et al. Longer Term Follow up of the A Randomized Phase III Trial SWOG S0777: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Blood*. 2018;132 (Supplement 1).
17. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389 (10068):519–527. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 31594-X.
18. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J*. 2020 May 11;10 (5):53. doi: 10.1038/s41408-020-0311-8.
19. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; Москва, 2022. [Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases; Moscow, 2022. (In Russ.)]. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/mnozhestvennaya-mieloma.pdf>
20. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration*. 2013.
21. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (вместе с ост 91500.14.0001-2002)] [The industry standard "Clinical and economic research. General provisions" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 05/27/2002 No. 163 on approval of the industry standard "Clinical and economic research. General provisions" (together with ost 91500.14.0001-2002)]. (In Russ.)].
22. Atrash S, Flahavan EM, Xu T, et al. Treatment patterns and outcomes according to cytogenetic risk stratification in patients with multiple myeloma: a real-world analysis. *Blood Cancer J*. 2022 Mar 23;12 (3):46. doi: 10.1038/s41408-022-00638-0.
23. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11 (1):29–37. doi: 10.1016/S1470-2045 (09) 70284-0. Epub 2009 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11 (1):14.
24. Солодовник А. А., Мкртчян А. С., Мисюрин В. А. и др. Комплексное цитогенетическое исследование хромосомных aberrаций у больных множественной миеломой. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18 (1):50–59. [Solodovnik AA, Mkrtchyan AS, Misyurin VA, et al. Complex cytogenetic research of cryptic chromosomal aberrations in patients with multiple myeloma. *Russian journal of biotherapy*. 2019;18 (1):50–59. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-50-59
25. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «Затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012;5 (4):3–8. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomics. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2012;5 (4):3–8. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-analiza-zatraty-effektivnost-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy> (дата обращения: 22.03.2023).

Изменения параметра времени первого скрининга пациентов и его деривативов во время набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз

© Милованов С. С.

ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Поиск параметров клинических исследований (КИ), связанных с набором пациентов, объединён, прежде всего, с поиском параметров, способных предугадать набор — предикторов набора пациентов, так как набор пациентов является важным и одним из наиболее сложных процессов в клинических исследованиях от успешности которого зависит всё исследование. Автор предлагает использовать параметры предполагаемого исследовательского центра по набору пациентов, количество критериев исключения по протоколу, другие простейшие методы, позволяющие спрогнозировать предстоящий набор испытуемых, однако предложенные подходы оказываются невостребованными. Параметр успешности набора пациентов в предыдущих 10 и больше исследованиях предложенный автором очевидно имеет свои недостатки, так как автоматически исключаются исследовательские центры, не участвовавшие в 10 успешных исследованиях. Тем не менее поиск простого параметра, позволяющего предугадать предстоящий набор продолжается автором и, например, время первого скрининга, имеет свой потенциал предиктора. Были проанализированы изменения этого параметра и его деривативов во время набора пациентов в выбранные международные многоцентровые клинические исследования (ММКИ). **Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ 4 ММКИ II–III фаз по набору пациентов и изменению параметров времени первого скрининга и его деривативов. **Цель исследования.** Рассмотреть изменения параметра времени первого скрининга и его деривативов во время набора пациентов. **Статистический анализ.** Описательная статистика с типированием. **Результаты.** Рассмотрено изменение параметра времени первого скрининга во время набора пациентов в КИ. Время первого скрининга изменяется в зависимости от принадлежности к разным типам исследовательских центров, опыта главного исследователя. **Обсуждение.** По данным литературы изменение параметра времени первого скрининга может говорить об успешности набора пациентов в исследовательском центре. **Заключение.** Изученные изменения времени набора скрининга позволят применять полученные значения при проведении клинических исследований.

Ключевые слова: время первого скрининга; типы исследовательских центров; нормальный набор пациентов; дериватив времени первого скрининга

Для цитирования: Милованов С. С. Изменения параметра времени первого скрининга пациентов и его деривативов во время набора пациентов в клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика*. 2023; (4): 52–57. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-52-57>

Поступила: 20.09.2023. **В доработанном виде:** 30.09.2023. **Принята к печати:** 07.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Changing the first screening parameters for patients and their derivatives in Phase II–III clinical studies

© Svyatoslav S. Milovanov

Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich

Abstract. Actuality. The search for parameters of clinical trials (CT) associated with the recruitment of patients is primarily associated with the search for parameters that can predict the recruitment — predictors of patient recruitment, since patient recruitment is an important and one of the most complex processes in clinical trials, the success of which depends on the entire study. The authors propose to use the parameters of the recruitment of patients assumed by the center, the number of exclusion criteria according to the protocol, and other simple methods that allow predicting the upcoming recruitment; however, the proposed approaches are unclaimed. The parameter of success in enrolling patients in the previous 10 or more studies proposed by the authors obviously has its drawbacks because clinical centers that did not participate in 10 successful studies are automatically excluded. However, the search for a simple parameter to predict upcoming recruitment continues; for example, the time of the first screening has its own predictor potential. We investigated changes in this parameter and its derivatives during the recruitment of patients to selected international multicenter clinical trials (IMCTs). **Materials and methods.** A retrospective analysis of 4 IMCTs of II–III phases was performed on the recruitment of patients and changes in the time parameters of the first screening and its derivatives. **Aim.** Consider changes in the time parameter of the first screening and its derivatives during patient recruitment. **Statistical analysis.** Descriptive statistics with typing. **Results.** The change in the time parameter of the first screening during the recruitment of patients for CT was considered. The time of the first screening varies depending on the type of clinical center and the experience of the principal investigator. **Discussion.** According to the literature, a change in the time parameter of the first screening may indicate the success of the recruitment of patients in the center. **Conclusion.** The changes in the time of the screening set studied by us will allow us to apply the obtained values in clinical trials.

Keywords: first screening time; site types; normal patient set; first screening time derivative

For citation: Milovanov SS. Changing the first screening parameters for patients and their derivatives in Phase II–III clinical studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023; (4):52–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-52-57>

Received: 20.09.2023. **Revision received:** 30.09.2023. **Accepted:** 07.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Набор пациентов в клиническом исследовании (КИ) — это сложный и многозадачный процесс, который продолжает оставаться важной его составляющей [1–3]. Успех в наборе пациентов это, как правило успех в клиническом исследовании, однако количество неудачных исследований значительно больше, чем успешных [4, 5], и значительная доля неудач клинических исследований связана с неудачами в наборе пациентов [6].

Поиск предикторов набора пациентов являются приоритетом для многих авторов [7–11].

Haidich AB (2003 г.) нашла сильную связь между временем старта набора пациентов в исследовательском центре и финальным набором пациентов [12].

Нами был проведён анализ времени первого скрининга в исследовательских центрах.

Материалы и методы / Materials and methods

Результаты набора пациентов, и связанные с набором параметры, были получены в исследовательских центрах России, Украины и Белоруссии по нижеперечисленным клиническим исследованиям:

- рак головы и шеи — III фазы — (EudraCT — 2010-019952-35);
- рак лёгкого — (EudraCT — 2011-001084-42);
- колоректальный рак — (EudraCT — 2006-004214-41);
- идиопатическая пурпура — (EudraCT — 2009-014842-28).

Все наблюдавшиеся клинические исследования завершены успешно по набору пациентов, и это явилось критерием отбора выбранных многоцентровых международных клинических исследований (ММКИ) для изучения факторов.

Всего набрано 622 пациента в 70 исследовательских центрах, расположенных в 59 городах трёх восточно-европейских стран (Россия, Белоруссия, Украина). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру составило 1919 человек.

Статистический анализ / Statistical analysis

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

1. Тип исследовательских центров (сайтов), предложенный для оценки набора пациентов. По фактической скорости набранных пациентов мы провели типирование и выделили 4 группы исследовательских центров:

- *молчащие* — со скоростью набора — 0 рандомизированных пациентов (скрининг возможен) в месяц (тип 1);
- *низкорекрутинговые* — скорость набора от 0,01 до 0,19 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5 месяцев (тип 2);
- *среднерекрутинговые* — скорость набора от 0,20 до 0,89 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 5–1,4 месяца (тип 3);
- *высокорекрутинговые* — скорость набора от 0,90 до 3 пациентов в месяц, то есть 1 пациент за 1,1–0,3 месяца (тип 4).

2. Параметры:

- время ответа исследовательского центра на отосланный по электронной почте адрес главного исследователя (в днях);
- планируемое количество пациентов — это план набора пациентов, спрогнозированный главным исследователем на этапе поиска исследовательских центров для проведения клинического исследования;
- период набора испытуемых (в днях) — период времени от инициации исследовательского центра до последнего набранного пациента;
- финальная скорость набора пациентов;
- набранное количество пациентов в исследовательском центре;
- время первого скрининга от инициации исследовательского центра до первого скринированного пациента (после подписания согласия, то есть по намерению лечить пациента (*англ.* intention-to-treat; ITT)).

3. Показатели:

- отношения параметров — отношение времени отклика к предполагаемому набору пациентов;
- отношение параметра времени первого скрининга ко времени первого отклика.

Результаты / Results

По результатам набора пациентов мы исследовали средние значения параметров и показателей, связанных с набором пациентов (табл. 1).

Был проведён анализ изменения параметров и показателей в выделенных типах исследовательских центров (табл. 3).

Таблица 1

Значения параметров со статистическими значениями

Table 1

Parameter values with statistical values

Параметры	Статистические показатели (n=70)				
	Мин-макс	σ , доверительный интервал	$X \pm m$	CV, %	Медиана
Тип исследовательского центра по набору пациентов	1	2	3	4	2
	1–4	0,1	$2,1 \pm 0,05$	50,9	
Время первичного ответа, дни	1–120	1,9	$24,16 \pm 0,97$	90,3	15
Финальный период набора пациентов, дни	728–1092	13,3	$806,3 \pm 6,65$	18,6	728
Финальная скорость набора пациентов, мес.	0–2,89	0,1	$0,33 \pm 0,03$	187,1	0,1
Количество критериев включения и исключения	21–28	0,3	$25,67 \pm 0,13$	11,6	28
Финальное количество набранных пациентов, чел.	0–75	1,4	$8,89 \pm 0,72$	182,6	2
Предполагаемый набор пациентов, чел.	2–25	0,4	$10,6 \pm 0,2$	44,4	12
Опыт исследователя, годы	0–12	0,2	$5,69 \pm 0,09$	36,6	6
Время первого скрининга, дни	0–480	9,5	$76,33 \pm 4,7$	140,3	20

Таблица 2

Значения показателей со статистическими показателями

Table 2

Values of indicators with statistical indicators

Показатели	Статистические показатели				Медиана
	Мин-макс	σ , доверительный интервал	$X \pm m$	CV, %	
Отношение времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа, дни	0–38,57	0,7	$5,18 \pm 0,33$	145,6	2,1

Таблица 3

Динамика изменения параметров и показателей в зависимости от типа исследовательского центра

Table 3

Dynamics of changes in parameters and indicators depending on the type of site

Параметр, p	Тип исследовательского центра по набору пациентов, $X \pm m$ (n=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Время первичного ответа, дни	$31,19 \pm 5,27$ $1/2 < 0,1$	$21,43 \pm 3,26$	$23,64 \pm 4,04$ $3/4 < 0,05$	$12,7 \pm 0,79$ $1/4 < 0,01$
Время первичного ответа, недели	$4,46 \pm 0,75$	$3,06 \pm 0,47$	$3,38 \pm 0,58$	$1,81 \pm 0,11$ $1/4 < 0,001$
Финальный период набора пациентов, недели	$116 \pm 4,21$	$119,83 \pm 4,99$	$113,55 \pm 5,94$	$104,2 \pm 0,03$ $1/4 < 0,001$

Параметр, р	Тип исследовательского центра по набору пациентов, $X \pm m$ (n=70)			
	Молчащие	Низко-рекрутинговые	Средне-рекрутинговые	Высоко-рекрутинговые
Финальный период набора пациентов, дни	812 $\pm$ 29,5	838,78 $\pm$ 35	794,81 $\pm$ 41,57	729,4 $\pm$ 0,196
Финальная скорость набора пациентов, мес.	0	0,09 $\pm$ 0,009	0,4 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,03 1/4<0,001
Финальное количество набранных пациентов, чел.	0	2,65 $\pm$ 0,3	10,82 $\pm$ 1,17	44,2 $\pm$ 0,74 1/4<0,001
Предполагаемый набор пациентов, чел.	9,58 $\pm$ 0,87	11 $\pm$ 1,1	12,82 $\pm$ 0,87	9,9 $\pm$ 0,2
Опыт исследователя, годы	6,19 $\pm$ 0,3	5,47 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 0,1
Время первого скрининга, дни	3,46 $\pm$ 3,3	140,7 $\pm$ 25,3	111,5 $\pm$ 30,9	79 $\pm$ 4,2 1/4<0,001
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни	0,1 $\pm$ 0,1	7,1 $\pm$ 1,17	6,43 $\pm$ 2,14	1,345 $\pm$ 0,69 1/4<0,001

Из табл. 2 видно, что время первого скрининга статистически больше в группе высокорекрутинговых исследовательских центров, чем молчащих.

Далее мы посмотрели корреляционную связь между параметрами финального набора пациентов и временем первого скрининга и его деривативов (табл. 4).

Корреляционная связь параметров и показателей

Таблица 4

Table 4

Correlation of parameters and indicators

Показатели (параметры)	Корреляция R	
	Финальный набор пациентов	Тип исследовательского центра
Время первого скрининга, дни	0	0
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни	0,5	0,54

Из табл. 4 видно, что существует слабая положительная связь с деривативом времени первичного скрининга — отношение Времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа в днях.

Изменения времени первого скрининга и деривативов в зависимости от опыта исследователя представлены в табл. 5.

Зависимость времени первого скрининга и деривативов в зависимости от опыта исследователя

Таблица 5

Table 5

Dependence on the time of the first screening and its derivatives depending on the experience of the researcher

Параметр, Р-значение	Опыт исследователя, годы ($X \pm m$)		
	до 4 лет (n=14)	от 4,1–6,9 лет (n=38)	более 7 лет (n=18)
Время первичного ответа, дни Р 1/2<0,01; 2/3<0,01	28,71 $\pm$ 4,61	18,11 $\pm$ 2,23	33,39 $\pm$ 7,58

Параметр, Р-значение	Опыт исследователя, годы (X±m)		
	до 4 лет (n=14)	от 4,1–6,9 лет (n=38)	более 7 лет (n=18)
Время первого скрининга, дни P 1/2<0,01	132,14±31,3	54,39±13,41	79,22±29,64
Отношение времени первого скрининга / Время первичного ответа, дни P 1/2<0,1; 2/3<0,1	4,65±1,55	1,95±0,27	3,89±1,07

Из табл. 5 видно, что неопытные исследователи с опытом в КИ до 4-х лет искали пациента в протокол в три раза дольше чем, исследователи со средним опытом. Исследователи со средним опытом в КИ имеют наименьшее значение соотношения дериватива времени первого скрининга.

Кумулятивные значения представлены на рис. 1 и 2.

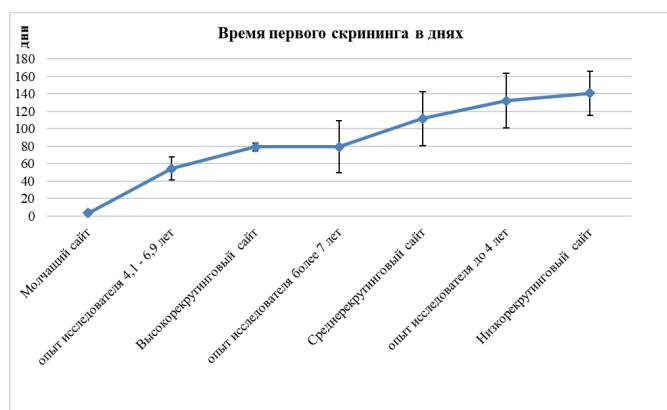


Рис. 1. Изменение времени первого скрининга
Fig. 1. Changing the time of the first screening

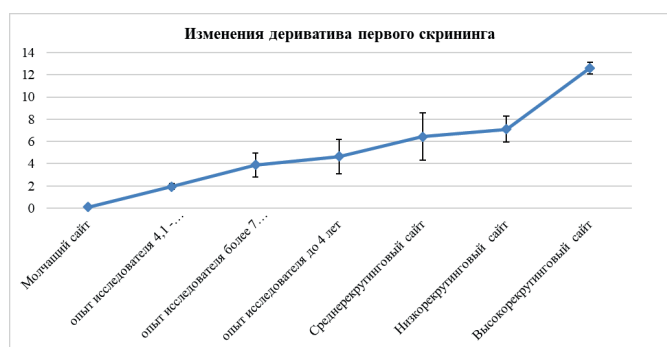


Рис. 2. Изменение дериватива первого скрининга
Fig. 2. Changing the derivative of the first

Таким образом, из рис. 1 и 2 видно, что изменения дериватива времени первого скрининга носят логичный и последовательный характер, в отличие от абсолютного значения времени первого скрининга.

Обсуждение / Discussion

Haidich AB (2003 г.) исследовала время ввода пациента в исследование на основании расчёта времени начала набора пациентов в исследовательском центре как время первого скрининга, а время последующего первого ввода пациента в других исследовательских центрах соотносилось со временем первого скрининга [12]. Данный подход не учитывал время инициации исследовательского центра для набора пациентов, что не учитывало картины набора пациентов именно в данном исследовательском центре. Тем не менее цифры первого скрининга в исследовательских центрах, которые дали более 90% пациентов, составляло до 5 мес. или до 150 дней.

Мною было обнаружено, что время первого скрининга в исследовательских центрах, которые дали большее количество пациентов, составило от 54 (2 мес.) до 111 дней (4 мес.). Не было найдено связи времени первичного скрининга с финальным набором пациентов, но было обнаружено, что дериватив времени первичного скрининга имеет положительную связь и больший потенциал предиктора: с увеличением значения увеличиваются шансы успешного набора пациентов в выбранном исследовательском центре.

Заключение / Conclusion

Проанализированные данные по времени первого скрининга и впервые предложенный дериватив времени первого скрининга — Отношение времени первого скрининга в днях / Время первичного ответа в днях позволят избежать неуспешный набор после старта набора пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Отсутствует.
Conflict of interest. Absence.

Участие автора. Автор полностью и единолично разработал модели, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

Participation of author. The author fully and solely developed the models, analyzed and interpreted the results, and wrote the text.

Благодарности. Выражает благодарность рецензентам статьи.

Acknowledgments. Expresses gratitude to the reviewers of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Милованов Святослав Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

к. м. н., независимый GxP-аудитор, специалист по клиническим исследованиям, ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav S. Milovanov

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

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

Cand. Sci. (Med.), independent GxP-auditor, clinical research associate, Individual entrepreneur Milovanov Svyatoslav, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

- Hollis JF, Satterfield S, Smith F, et al. Recruitment for phase II of the Trials of Hypertension Prevention. Effective strategies and predictors of randomization. Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol*. 1995 Mar;5 (2):140–8. doi: 10.1016/1047-2797 (94) 00058–2.
- Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Aug 7;11:156–164. doi: 10.1016/j. conctc. 2018.08.001.
- Michalak-Wojnowska Malgorzata. Patient-Centered Recruitment and Retention. ACT August 23, 2022. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/patient-centered-recruitment-and-retention>. [Режим доступа: 08 Января 2022].
- Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 May;25 (5 Pt 2):681–4. doi: 10.1002/cpt1979255part2681.
- Yang E, O'Donovan C, Phillips J, et al. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Jan 31;9:108–114. doi: 10.1016/j. conctc. 2018.01.005.
- Gross D. A research agenda for understanding participation in clinical research. *Res Nurs Health*. 2006 Jun;29 (3):172–5. doi: 10.1002/nur. 20135.
- McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006 Apr 7;7:9. doi: 10.1186/1745-6215-7-9.
- Levett KM, Roberts CL, Simpson JM, Morris JM. Site-specific predictors of successful recruitment to a perinatal clinical trial. *Clin Trials*. 2014 Oct;11 (5):584–9. doi: 10.1177/1740774514543539.
- van den Bor RM, Grobbee DE, Oosterman BJ, et al. Predicting enrollment performance of investigational centers in phase III multi-center clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017 Jul 20;7:208–216. doi: 10.1016/j. conctc. 2017.07.004.
- Haidich AB, Ioannidis JP. Determinants of patient recruitment in a multi-center clinical trials group: trends, seasonality and the effect of large studies. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:4. doi: 10.1186/1471-2288-1-4.
- Robinson L, Adair P, Coffey M, et al. Identifying the participant characteristics that predict recruitment and retention of participants to randomised controlled trials involving children: a systematic review. *Trials*. 2016 Jun 22;17 (1):294. doi: 10.1186/s13063-016-1415-0.
- Haidich AB, Ioannidis JP. Late-starter sites in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 2003 May;56 (5):408–15. doi: 10.1016/s0895-4356 (03) 00032–5.

Качество жизни пациентов с разными формами гемофилии (на примере Нижегородской области)

© Фокина Д. С.¹, Жукова О. В.¹, Волкова С. А.¹, Хохлов А. Л.²

¹ — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Для здравоохранения важно отслеживать и улучшать показатели здоровья населения с помощью системы оценки качества жизни (КЖ) пациента вне зависимости от нозологии заболевания. Применение оценки КЖ даёт органам здравоохранения инструмент для дополнительного анализа работы медицинских служб и для принятия решений о приоритетных направлениях финансирования. Определение КЖ является одним из решающих факторов при расчёте QALY, поскольку оно измеряет эффективность медицинского лечения с точки зрения того, насколько оно продлевает и/или улучшает жизнь пациентов. **Целью исследования** является определение КЖ пациентов с гемофилией в Нижегородской области посредством проведения электронного анкетирования с применением опросника SF-36. **Методы.** В исследовании применяли валидированный опросник краткой формы SF-36, который был разослан взрослым пациентам с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда в Нижегородской области вместе с краткой формой информированного добровольного согласия. В анкетировании приняли участие 28 человек. Расчёт общих и итоговых показателей КЖ вели согласно инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. **Результаты** Наименьшее количество баллов среди всех опрошенных было набрано по показателю GH «Общее состояние здоровья» при среднем значении 61,00, а наибольшее — по показателю PF «Физическое функционирование» со средним значением в 81,43. В ходе проведённого исследования выявлено, что большая часть опрошенных пациентов получают Эмицизумаб (42,86%). После сравнения диапазонов значений итоговых показателей физического (РН) и психического (МН) здоровья у пациентов с разными формами гемофилии наиболее высокие значения показателей КЖ наблюдаются у пациентов с гемофилией В. **Заключение.** У пациентов с разными формами гемофилии определены удовлетворительные значения показателей КЖ, так как все полученные в ходе анкетирования результаты находятся выше среднего значения показателей. Средние показатели КЖ у пациентов, получающих эмицизумаб, находятся на схожем уровне в сравнении с пациентами, принимающими прочие лекарственные препараты (ЛП), а колебания показателей КЖ у таких пациентов менее заметны, чем у остальных опрошенных пациентов с гемофилией А.

Ключевые слова: гемофилия; болезнь Виллебранда; орфанные заболевания; качество жизни; оценка технологий здравоохранения; анкета SF-36

Для цитирования: Фокина Д. С., Жукова О. В., Волкова С. А., Хохлов А. Л. Качество жизни пациентов с разными формами гемофилии (на примере Нижегородской области). *Качественная клиническая практика*. 2023; (4):58-67. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-58-67>

Поступила: 07.11.2023. **В доработанном виде:** 20.11.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Quality of life of patients with different forms of hemophilia on the example of Nizhny Novgorod region

© Daria S. Fokina¹, Olga V. Zhukova¹, Svetlana A. Volkova¹, Alexander L. Khokhlov²

¹ — FSBEI HE "Privolzhsky Research Medical University" MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² — FSBEI HE "Yaroslavl State Medical University" MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. It is important for public health to monitor and improve the health indicators of the population using the system of patient's quality of life (HRQoL) assessment regardless of the nosology of the disease. The use of HRQoL assessment provides health authorities with a tool for additional analysis of the performance of health services and for making decisions about funding priorities. The definition of HRQoL is one of the decisive factors in the calculation of QALYs because it measures the effectiveness of medical treatment in terms of how much it prolongs and/or improves patients' lives. The aim of the study is to determine the QALYs of hemophilia patients in Nizhny Novgorod region by means of electronic questionnaire using the SF-36 questionnaire. **Methods.** A validated SF-36 short form questionnaire was used in the study, which was distributed to adult patients with hemophilia A, B and Willebrand's disease of Nizhny Novgorod region together with a short form of informed voluntary consent. Twenty-eight people participated in the questionnaire. Calculation of general and final indicators of the HRQoL was carried out according to the instructions for processing data obtained with the SF-36 questionnaire. **Results.** The lowest score among all respondents was for GH "General Health Status" with a mean value of 61.00, and the highest score was for PF "Physical Functioning" with a mean value of 81.43. The study revealed that the majority of the surveyed patients were receiving Emicizumab (42.86%).

After comparing the ranges of values of the final indicators of physical (PH) and mental (MN') health in patients with different forms of hemophilia, the highest values of HRQoL indicators are observed in patients with hemophilia B, and the highest range of extreme values — in patients with hemophilia A. **Conclusion.** Patients with different forms of hemophilia are determined to have satisfactory values of HRQoL indicators, as all the results obtained in the course of the questionnaire are above the average value of the indicators. Mean HRQoL scores in patients receiving emicizumab are at a similar level compared to patients receiving other LPs, and fluctuations in HRQoL scores in these patients are less marked than in the other patients with hemophilia A.

Keywords: hemophilia; Willebrand disease; orphan diseases; quality of life; health technology assessment; SF-36 questionnaire

For citation: Fokina DS, Zhukova OV, Volkova SA, Khokhlov AL. Quality of life of patients with different forms of hemophilia on the example of Nizhny Novgorod region. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023; (4):58-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-58-67>

Received: 07.11.2023. **Revision received:** 20.11.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Гемофилия по достаточно редкой распространённости заболевания в общей популяции (1:10000 населения) относится к группе орфанных (редких) заболеваний. Пациенты обеспечиваются достаточно дорогостоящим лечением за счёт государственной программы льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокостратными нозологиями (с 2020 г. — 14 ВЗН) [1].

Численность пациентов с нозологией гемофилии в федеральном реестре ВЗН за 2022 год составила 11151 человек, при этом число пациентов, получающих терапию — 9184 человека. Доля пациентов, получающих терапию гемофилии А, В или болезни Виллебранда, в 2022 году составила 4,77% от общего числа пациентов, входящих в федеральный реестр ВЗН. При этом финансирование гемофилии в 2022 году составило 21,55 млрд рублей или 25,06% от общей стоимости заявки ВЗН [2].

Согласно клиническим рекомендациям формы гемофилии по степени тяжести классифицируют на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую, базируясь на активность факторов свертывания крови (в %) VIII (FVIII) и IX (FIX). У пациентов со среднетяжёлой (1–5%) и тяжёлой (<1%) формами гемофилии наблюдаются преимущественно эпизоды спонтанного кровотечения или кровотечения при незначительной травме (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [3].

Стандартом медицинской помощи для лечения и профилактики кровотечений и их осложнений является поддержание адекватного уровня активности фактора свертывания крови путём периодического внутривенного введения необходимой концентрации. Пациенты получают медикаментозную терапию в виде профилактики или в виде лечения по требованию для купирования эпизодов кровотечений. Для

пациентов с тяжёлой формой кровотечения профилактическое лечение является стандартом терапии [4]. При отсутствии необходимой лекарственной терапии у пациентов с гемофилией А наступает ранняя инвалидизация, а продолжительность жизни не превышает 30–40 лет [5].

Для профилактической медицины и здравоохранения в целом важно отслеживать и улучшать показатели здоровья населения. Благодаря развитию IT-технологий данная задача упрощается, например, с помощью специально разработанной и валидированной системы оценки качества жизни (КЖ) пациента вне зависимости от нозологии заболевания.

Исследование КЖ пациента отражает не отсутствие у него болезней, а удовлетворение им его потребностей и его адаптацию в физической, психологической и социальной сферах [6].

Если человек без труда для себя, благополучно ведёт физическую, психическую и социальную деятельность и доволен уровнем своего функционирования и контролем болезни или симптомов, связанных с её лечением, то можно сказать, что КЖ характеризует-ся как состояние благополучия для пациента [7].

В медицинской практике КЖ рассчитывается в различных целях: во-первых, чтобы оценить эффективность методов и технологий современной клинической медицины; во-вторых, чтобы оценить степень тяжести состояния больного, чтобы спрогнозировать течение заболевания [6].

На данный момент используются методики определения КЖ для различных групп заболеваний. Этот процесс является составной частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики. Применение оценки КЖ даёт органам здравоохранения инструмент для дополнительного анализа работы медицинских служб, а также для принятия решений о приоритетных направлениях финансирования [6].

Одним из главных методов оценки КЖ пациентов являются анкеты (опросники), как общие, так и специфические. Среди современных общих опросников наибольшей популярностью пользуется опросник MOS-SF-36 (короткая форма), или сокращенно SF-36 [8].

Методика переведена на русский язык и апробирована Институтом клинико-фармакологических исследований в Международном центре исследования КЖ (МЦИКЖ, Санкт-Петербург). Результаты апробирования показали, что российская версия обладает надежными психометрическими свойствами и может быть рекомендована для популяционных исследований КЖ в России [8].

В мировой практике достаточно давно проводится оценка КЖ у пациентов с гемофилией посредством проведения анкетирования. Немецкое исследование показало, что у пациентов, проходящих профилактику, был лучший показатель КЖ по сравнению с пациентами, получающими лечение по требованию, особенно с точки зрения трёх аспектов: общего состояния здоровья, физической роли и эмоционально-ролевого функционирования [9].

Многоцентровое когортное исследование пациентов из шести центров лечения гемофилии по всей территории США показало, что взрослые пациенты с тяжёлой формой гемофилии А имели более низкий физический КЖ по сравнению с нормальной популяцией в США, но сопоставимый психологический компонент КЖ [10].

Взрослые пациенты с гемофилией в США, которые всегда проходили профилактическое лечение, имеют лучшее физическое функционирование и физический показатель КЖ, по сравнению с теми, кто не проходил профилактику в течение всей своей жизни [11].

Использование стандартных опросников является одним из инструментов расчета QALY (Quality-Adjusted Life Year) — показателя ценности результатов в области здравоохранения, который объединяет изменения в качественном и количественном соотношении в единый показатель. Наиболее распространенные опросники: индекс EuroQoL (EQ-5D), 36-позиционный краткий опросник здоровья (SF-36), индекс полезности здоровья (HUI) и т.д. Некоторые из них, например EQ-5D и SF-36, используются для оценки предпочтений в здравоохранении, а также в других отраслях, ориентированных на потребителя [12].

В международной практике разработаны и применяются стандартизированные методики расчета QALY, что позволяет использовать этот показатель в качестве универсального критерия эффективности

при оценке медицинских технологий. Его универсальность позволяет принимать решения о финансировании медицинских технологий для лечения различных заболеваний в рамках ограниченного бюджета. При этом финансовые ресурсы распределяются таким образом, чтобы максимизировать прирост QALY [13].

Опросник SF-36 позволяет оперативно применять его для больших групп сравнения, выявляя общие проблемы, неспецифичные для различных возрастных или нозологических групп. Данный опросник подходит как для самостоятельного заполнения пациентом на бумаге или с помощью компьютерного опроса, так и с помощью обученного человека при личном общении, а время его заполнения достаточно мало.

Определение КЖ является одним из решающих факторов при расчёте QALY, поскольку оно измеряет эффективность медицинского лечения с точки зрения того, насколько оно продлевает и / или улучшает жизнь пациентов [14].

Целью данного исследования / The purpose of this work является определение КЖ пациентов с гемофилией Нижегородской области посредством проведения электронного анкетирования с применением опросника SF-36.

Материалы и методы / Materials and methods

Для определения КЖ использовали валидированный опросник краткой формы SF-36. Вопросы полностью и без изменений были перенесены в Google-форму, которая была разослана взрослым пациентам с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда Нижегородской области вместе с краткой формой информированного добровольного согласия при участии региональной организации Нижегородской области Всероссийского общества гемофилии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского Университета ПИМУ выпиской из протокола № 9 от 30 июня 2023 года.

В анкетировании приняли участие 28 человек, среди них 10,71% — пациенты женского пола и 89,29% — мужского пола. Среди всех опрошенных 46,43% ($n=13$) пациентов, у которых поставлен диагноз до года, 25% ($n=7$) — от 1 года до 5 лет, 10,71% ($n=3$) — от 5 лет до 10 лет и 17,86% ($n=5$) пациентов с выявленным диагнозом больше 10 лет назад.

Среди опрошенных преобладали пациенты, страдающие гемофилией А (в т.ч. ингибиторная форма гемофилии) (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов по заболеваниям

Table 1

Distribution of patients by disease

Заболевание	Количество, чел.
Гемофилия А (в т. ч. ингибиторная форма гемофилии)	21 (3)
Гемофилия В	4
Болезнь Виллебранда	3

Расчёт общих и итоговых показателей КЖ вели согласно инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36, представленного в Google-форме.

Анкета состояла из 36 вопросов, распределённых по 8 шкалам. В ходе расчёта были определены 2 суммарных показателя (физическое здоровье «РН» и психическое здоровье «МН»), которыми объединяются шкалы. Интервал каждого из показателей 8 шкал анкеты в числовом выражении находился в диапазоне от 0 до 100, где 0 — это наименьшее значение, определяющее низкие значения КЖ, а 100 — это наибольшее значение, показывающее удовлетворённость КЖ.

Для определения КЖ количественно оценивали следующие показатели:

1. Физическое функционирование (*Physical Functioning — PF*), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (*Role-Physical Functioning — RP*) — влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (*Bodily pain — BP*) и её влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (*General Health — GH*) — оценка больным своего состояния здоровья

в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже баллы по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (*Vitality — VT*) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (*Social Functioning — SF*) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (*Role-Emotional — RE*) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объёма работы, снижение её качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (*Mental Health — MH*) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Данные от 8 вышеперечисленных показателей группируются в два ключевых показателя — «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (*Physical health — PH*) включает в себя следующие шкалы: PF, RP, BP, GH.

2. Психологический компонент здоровья (*Mental Health — MH*) объединяет шкалы MH, RE, SF, VT.

Для комплексных показателей РН и МН' проводится стандартизация. Для каждого респондента по всем 8 шкалам рассчитывался Z-показатель по отношению разницы трансформированного значения каждой шкалы с его средним значением в популяции к стандартному отклонению.

Z-показатель показывает, на сколько стандартных отклонений заданное значение отклоняется от среднего значения. Для расчёта данного показателя обычно используется следующая формула (1):

$$Z = (X - \mu) / \sigma \quad (1)$$

где: X — это одно необработанное значение данных;
 μ — среднее значение;
 σ — стандартное отклонение.

Полученный Z -показатель для отдельного значения интерпретируется следующим образом: положительный Z -показатель показывает, что полученное отдельное значение больше среднего, отрицательный Z -показатель — меньше среднего, а если Z -показатель равен 0, то индивидуальное значение равно среднему.

Чем больше абсолютное значение Z -показатель, тем дальше отдельное значение находится от среднего [15].

Расчет Z -показателя — один из последовательных шагов перевода показателей в стандартные значения согласно валидированному опроснику SF-36. Для стандартизации значений каждой шкалы при разработке анкеты был выбран 50% уровень от «идеального» здоровья и одинаковое стандартное отклонение, равное 10 [16].

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализ структуры лекарственных препаратов (ЛП), получаемых пациентами, участвующими в анкетировании, показал, что наибольшее количество назначений по данным опросника у опрошенных пациентов приходится на Эмицизумаб — 42,86% (табл. 2).

Структура ЛП, получаемых пациентами с разными формами гемофилии по данным опроса

Таблица 2

Table 2

Structure of LPs received by patients with different forms of hemophilia according to the survey data

МНН	Пациенты, %
Эмицизумаб	42,86%
Фактор свертывания крови IX	14,29%
Симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный)	10,71%
Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда	10,71%
Эфморктоког альфа	7,14%
Октоког альфа	7,14%
Фактор свертывания крови VIII	3,57%
Не указан ЛП	3,57%
ВСЕГО:	100%

По заполненным данным валидированной анкеты SF-36 рассчитывали ряд показателей КЖ пациента (табл. 3). Чем выше числовое значение каждого из показателей, тем выше КЖ пациента по данному показателю.

Показатели КЖ пациентов с различными формами гемофилии согласно анкете SF-36

Таблица 3

Table 3

KJ indicators of patients with different forms of hemophilia according to the SF-36 questionnaire

Показатель	Среднее значение ± стандартное отклонение (σ)	Минимальное значение	Максимальное значение
PF Физическое функционирование	81,43 ± 17,57	20	100
RP Роль в функционировании	64,29 ± 38,63	0	100
BP Интенсивность боли	72,43 ± 21,84	31	100
GH Общее состояние здоровья	61,00 ± 19,93	20	95
VT Жизненная активность	64,82 ± 13,85	20	85
SF Социальное функционирование	79,02 ± 18,62	37,5	100
RE Роль в функционировании	78,57 ± 32,38	0	100
MH Психическое здоровье	67,57 ± 10,49	36	80

Наименьшее количество баллов было набрано по показателю GH «Общее состояние здоровья» при среднем значении 61,00, наибольшее — по показателю PF «Физическое функционирование» — 81,43 (рис. 1).

Точки на рисунке 1 показывают выпадающие значения из всей совокупности показателей, т.е. те показатели, которые сильно отличаются от среднего значения. Они принадлежат пациентам, у которых наиболее низкие показатели КЖ.

По итогам расчёта и приведения показателей анкеты SF-36 к двум итоговым значениям, был рассчитан Z-показатель для физического (РН) (а) и психического (МН') компонентов (б) здоровья (рис. 2).

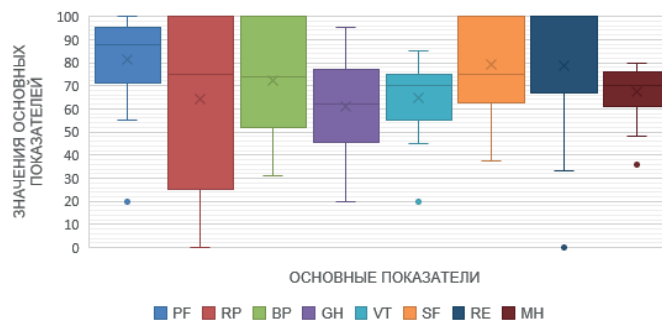
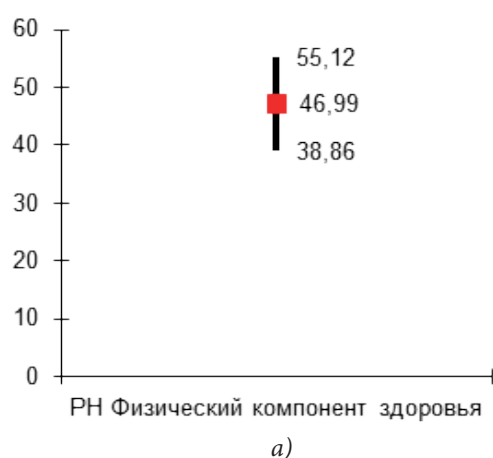


Рис. 1. Распределение показателей качества жизни пациентов с гемофилией по 8 шкалам

Fig. 1. Distribution of quality of life indicators of hemophilia patients according to 8 scales

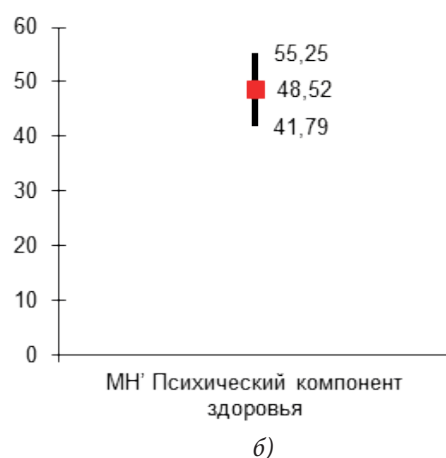


Рис. 2. Стандартизированные показатели компонентов здоровья пациентов с различными формами гемофилии, прошедших анкетирование

Fig. 2. Standardized indicators of health components of patients with different forms of hemophilia who completed the questionnaire

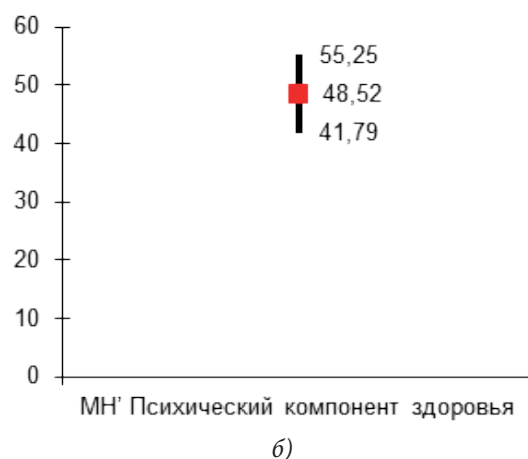


Рис. 3. Физический (РН) и психический компоненты (МН') здоровья пациентов с разными формами гемофилии по данным проведённого анкетирования

Fig. 3. Physical (РН) and mental components (МН') of health of patients with different forms of hemophilia according to the conducted questionnaire

Среднее значение физического компонента здоровья у пациентов с гемофилией составило $46,99 \pm$

$8,13$ (а), психического — $48,52 \pm 6,73$ (б). У одного пациента с гемофилией А, диагностированной более

10-лет назад, показатель физического компонента здоровья составил 21,76, что в 2,16 раза ниже среднего значения анализируемой группы (рис. 3).

В таблице 4 представлено сравнение показателей КЖ у пациентов с разными формами гемофилии по 8 шкалам в числовом выражении. Можно отметить,

что в среднем показатели КЖ выше у пациентов с гемофилией А, а у пациентов с болезнью Виллебранда отмечаются наиболее низкие показатели. Самым низким показателем является общее состояние здоровья (GH) у пациентов с болезнью Виллебранда (42,33).

Таблица 4

Показатели качества жизни пациентов с разными формами гемофилии, прошедших анкетирование

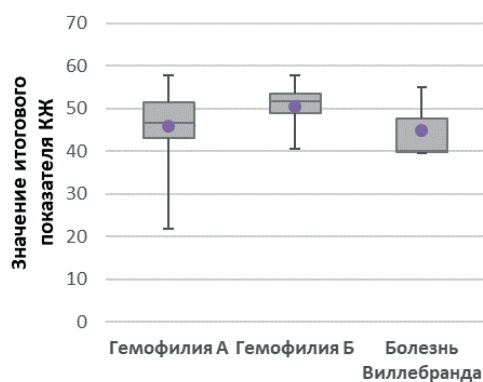
Table 4

Quality of life indicators of patients with different forms of hemophilia who completed the questionnaire

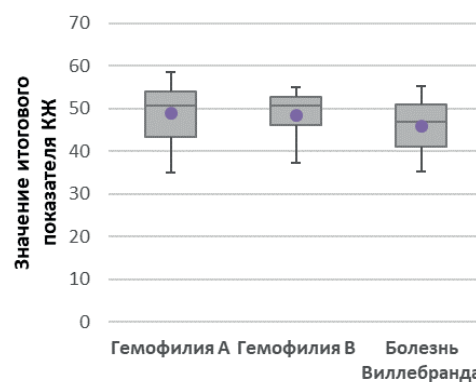
	Вид значения	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Гемофилия А	Среднее $\pm \sigma$	79,05 $\pm$ 25,00	63,10 $\pm$ 52,40	71,95 $\pm$ 21,96	63,33 $\pm$ 42,05	64,29 $\pm$ 21,84	79,76 $\pm$ 23,36	80,95 $\pm$ 213,40	66,67 $\pm$ 33,86
	Min	20,00	0,00	31,00	37,00	20,00	37,50	0,00	36,00
	Max	100	100	100	95	85	100	100	80
Гемофилия В	Среднее $\pm \sigma$	90,00 $\pm$ 11,66	75,00 $\pm$ 32,44	78,50 $\pm$ 22,62	62,75 $\pm$ 24,64	71,25 $\pm$ 8,43	78,13 $\pm$ 16,26	75,00 $\pm$ 43,45	72,00 $\pm$ 7,72
	Min	80,00	25,00	52,00	25,00	65,00	62,50	0,00	64,00
	Max	100	100	100	87	80	100	100	80
Болезнь Виллебранда	Среднее $\pm \sigma$	86,67 $\pm$ 8,14	58,33 $\pm$ 31,74	67,67 $\pm$ 24,88	42,33 $\pm$ 26,82	60,00 $\pm$ 15,49	75,00 $\pm$ 20,80	66,67 $\pm$ 29,71	68,00 $\pm$ 9,81
	Min	80,00	25,00	41,00	20,00	45,00	50,00	33,33	56,00
	Max	95	100	100	67	80	100	100	80

На рисунке 4 представлены диапазоны значений итоговых показателей физического (РН) и психического (МН') здоровья у пациентов с разными формами гемофилии. По представленным данным можно

отметить, что наиболее высокие значения показателей КЖ наблюдаются у пациентов с гемофилией В, а наибольший диапазон крайних значений наблюдается у пациентов с гемофилией А.



а)



б)

Рис. 4. Диапазон итоговых значений физического (РН) и психического (МН') компонентов здоровья пациентов с разными формами гемофилии по данным анкетирования

а) показатели итоговых значений физического (РН) компонента здоровья;

б) показатели итоговых значений психического (МН') компонента здоровья.

Fig. 4. Range of final values of physical (PH) and mental (MH') health components of patients with different forms of hemophilia according to the questionnaire data

а) indicators of the final values of the physical (PH) component of health;

б) indicators of the final values of the mental (MH') component of health.



Рис. 5. Сравнение средних показателей качества жизни у пациентов с гемофилией А, принимающих эмицизумаб и прочие ЛП для терапии гемофилии А

Fig. 5. Comparison of mean quality of life scores in hemophilia A patients receiving emicizumab and other hemophilia A therapies

Закключение / Conclusion

В ходе проведенного исследования выявлено, что большая часть опрошенных пациентов получают эмицизумаб (42,86%). При этом средние показатели КЖ у таких пациентов находятся на схожем уровне в сравнении с пациентами, принимающими прочие ЛП, а колебания показателей КЖ у пациентов, принимающих эмицизумаб, менее заметны, чем у остальных опрошенных пациентов с гемофилией А.

По рассчитанным общим показателям КЖ выявлено, что наименьшее количество баллов среди всех опрошенных пациентов было набрано по показателю GH «Общее состояние здоровья» при среднем значении 61,00, а наибольшее — по показателю PF «Физическое функционирование» со значением в 81,43.

После сравнения диапазонов значений итоговых показателей физического (РН) и психического (МН) здоровья у пациентов с разными формами гемофилии определили, что наиболее высокие значения показателей КЖ наблюдаются у пациентов с гемофилией В, а наибольший диапазон крайних значений — у пациентов с гемофилией А. Но стоит отметить, что у пациента с гемофилией А, диагностированной

более 10-лет назад, который имеет сопутствующие заболевания, показатель физического компонента здоровья имеет достаточно низкий показатель и составил 21,76, что в 2,16 раза ниже среднего значения анализируемой группы.

У пациентов с разными формами гемофилии определены удовлетворительные значения 8 основных показателей КЖ, а также физического и психического компонентов здоровья, так как все полученные в ходе анкетирования результаты находятся выше среднего значения показателей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Благодарности. Авторы выражают признательность региональной организации Нижегородской области Всероссийского общества гемофилии за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Участие авторов. Фокина Д. С. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста; Жукова О. В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Хохлов А. Л. — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Волкова С. А. — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Participation of authors. Fokina DS — concept and design of the work, collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text; Zhukova OV — concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the article for publication; Khokhlov AL — text editing, approval of the final version of the article for publication; Volkova SA — text editing, approval of the final version of the article for publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фокина Дарья Сергеевна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dsfokina4@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Аспирант, старший лаборант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Жукова Ольга ВячеславовнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

д. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Волкова Светлана АлександровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Хохлов Александр ЛеонидовичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Daria S. Fokina*Corresponding author*

e-mail: dsfokina4@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Postgraduate student, Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Olga V. ZhukovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

PhD, Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy of the Faculty of Pharmacy FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Svetlana A. VolkovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after V. G. Vogralik FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Alexander L. KhokhlovORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation

Список литературы / References

1. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation of 12.10.2019 N 2406-r (ed. of 24.12.2022) «Ob utverzhdenii perechnya zhiznennno neobhodimyyh i vazhneyshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ.)].
2. Максимкина Е. А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочастотных нозологий (ВЗН) и деятельности Фонда «Круга добра». [Maksimkina EA. Lekarstvennoe obeshchenie pacientov, stradayushchih redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, v ramkah ispolneniya programmy vysokochastotnyh nozologij (VZN) i deyatel'nosti Fonda «Krug dobra». (In Russ.)]. Доступно по: http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina_pptx. (дата обращения: 25.06.2023)
3. Клинические рекомендации «Гемофилия» / Национальное общество детских гематологов, онкологов, Национальное гематологическое общество (Год пересмотра 2023). — 65 с. [Klinicheskie rekomendacii «Gemofiliya» / Nacional'noe obshchestvo detskikh gematologov, onkologov, Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo. (Revision year 2023). (In Russ.)].
4. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. В двух томах. Том 1. — М.: Практика, 2018. С. 333–357. [Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi. Ed by VG Savchenko. In two volumes. Volume 1. Moscow: Practice, 2018. p. 333–357. (In Russ.)].
5. White II GC, Aster RH, Aster SE. Looking Back — Looking Forward: 40 Years in Hemophilia Research. *The Hematologist: ASH News & Reports*. July 2014;11 (4). doi: 10.1182/hem. V11.4.3025.
6. Потёмина Т. Е., Кузнецова С. В., Перешейн А. В., и др. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы. *Российский остеопатический журнал*. 2018; (3-4):98–106. [Potemina TE, Kuznetsova SV, Pereshein AV, et al. Quality of life in healthcare services: criteria, goals, prospects. *Russian Osteopathic Journal*. 2018; (3-4):98–106. (In Russ.)]. doi: 10.32885/2220-0975-2018-3-4-98-106.
7. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17 (4):354–6.
8. Новик А. А., Ионова Т. И., Шевченко Ю. Л. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. — М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007; 320 с. [Novik AA, Ionova TI, Shevchenko YL. Manual on the study of quality of life in medicine. 2nd ed. Moscow: OLMA Media Group; 2007. (In Russ.)].
9. Szucs TD, Öffner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study. *Haemophilia*. 1996 Oct;2 (4):211–7. doi: 10.1111/j. 1365-2516.1996. tb00139. x.
10. Poon JL, Doctor JN, Nichol MB. Longitudinal changes in health-related quality of life for chronic diseases: an example in hemophilia A.

- J Gen Intern Med.* 2014 Aug;29 Suppl 3 (Suppl 3):S760–6. doi: 10.1007/s11606-014-2893-y.
11. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16 (2):247–55. doi: 10.1111/j. 1365–2516.2009.02129. x.
 12. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. Qaly: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010;3 (1):7–11. [Yagudina R, Kulikov A, Litvinenko M. Qaly: history, methodology and the method future. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2010;3 (1):7–11. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/qaly-istoriya-metodologiya-i-budushee-metoda> (дата обращения: 13.10.2023).
 13. Мусина Н. З., Федяева В. К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017;10 (1):66–71. [Musina NZ, Fedyaeva VK. The use of QALY as an integral measure of effectiveness in the evaluation of medical technologies. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2017; (10) 1:66–71 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070–4909.2017.10.1.066–071.
 14. Prieto L, Sacristán JA. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 19;1:80. doi: 10.1186/1477-7525-1-80.
 15. Z-score: Definition, Formula, and Uses. URL: <https://statisticsbyjim.com/basics/z-score/> (дата обращения: 06.09.2023).
 16. 36-Item Short Form Survey (SF-36) // URL: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html (дата обращения: 20.07.2023)

Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор

© Башмаков Ю. Э., Федосеев А. Н., Денисова В. Е.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Хроническая болезнь почек (ХБП) и заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) широко распространены во всём мире и тесно связаны между собой. Симпатическая гиперактивность, характерная для ХБП, повышает сердечно-сосудистый риск и ускоряет прогрессирование почечного заболевания путём активации бета-адренорецепторов. Блокаторы бета-адренорецепторов, играющие важную роль в предотвращении негативных эффектов повышенной симпатической активности на почки и сердечно-сосудистую систему, способны замедлять прогресс почечного заболевания и доказали свою эффективность в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и лечении ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и аритмий у больных с ХБП. Несмотря на это, бета-адреноблокаторы всё ещё недостаточно часто используются у больных ХБП, особенно на её поздних стадиях, включая терминальную. Хотя чётких рекомендаций выбора какого-либо конкретного бета-адреноблокатора у пациентов с почечной патологией в настоящее время не существует, при их назначении следует учитывать такие факторы, как стадию ХБП, наличие сахарного диабета или сниженной инсулиночувствительности, а также их фармакодинамические (кардиоселективность, α_1 -адреноблокирующие и сосудорасширяющие эффекты) и фармакокинетические (метаболизм, пути выведения из организма, степень связывания с белками плазмы и диализируемость) свойства. Так как в настоящее время бета-адреноблокаторы наряду с ингибиторами АПФ, антагонистами AT_1 -рецепторов и ингибиторами SGLT2 остаются незаменимыми препаратами в терапии сердечно-сосудистых заболеваний с доказанными нефропротективными эффектами, их более широкое использование у пациентов с ХБП должно способствовать дальнейшему снижению сердечно-сосудистой смертности и инцидентности заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; терминальная стадия хронической болезни почек; сердечно-сосудистый риск; симпатическая нервная система; бета-адреноблокаторы; кардиоселективность; блокада альфа1-рецепторов

Для цитирования: Башмаков Ю. Э., Федосеев А. Н., Денисова В. Е. Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек: литературный обзор. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):58–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-68-77>

Поступила: 30.11.2023. **В доработанном виде:** 09.12.2023. **Принята к печати:** 17.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review

© Iouri E. Bachmakov, Anatoly N. Fedoseev, Viktoria E. Denisova

Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care

and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular diseases are widespread throughout the world and are closely related to each other. Sympathetic hyperactivity, characteristic of CKD, increases cardiovascular risk and accelerates the progression of kidney disease by activating beta-adrenergic receptors. Beta-blockers play an important role in preventing the negative effects of increased activity of the sympathetic nervous system on the cardiovascular system and kidneys, can slow the progression of renal disease, and have proven effective in reducing overall and cardiovascular mortality and treatment of coronary heart disease, heart failure, arterial hypertension, and arrhythmias in patients with CKD. Despite this, beta-blockers are still underused in patients with CKD, especially in its later stages, including ESRD. Although there are currently no clear recommendations for the choice of any specific beta blocker in CKD, factors such as the CKD stage, presence of diabetes mellitus or reduced insulin sensitivity, and pharmacodynamics (cardioselectivity, α_1 -blocking- and vasodilating properties) and pharmacokinetic properties (metabolism, routes of elimination from the body, degree of binding to plasma proteins and dializability) should be considered. At present, along with ACE inhibitors, AT_1 -receptor antagonists, and SGLT2 inhibitors, beta-blockers remain indispensable drugs for treating cardiovascular diseases with proven positive effects on the progression of kidney failure in patients with CKD. Their broader use in this population is expected to further reduce cardiovascular mortality and delay the initiation of renal replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease; end stage renal disease; cardiovascular risk; sympathetic nervous system; beta-blockers; cardioselectivity; α_1 -blocking effects

For citation: Bachmakov IE, Fedoseev AN, Denisova VE. Beta-blockers and chronic kidney disease: a literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):58–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-58-77>

Received: 30.11.2023. **Revision received:** 09.12.2023. **Accepted:** 17.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые заболевания / Chronic kidney disease and cardiovascular diseases

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и/или патологической протеинурией и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), заболевания периферических артерий, аритмии и венозный тромбоз, которые являются ведущими причинами смертности у больных с почечными заболеваниями.

Так, например, данные Американской базы данных пациентов с ХБП (*англ.* US Renal Data System) показали повышенную превалентность ССЗ у пациентов с ХБП по сравнению с больными без почечной патологии: на ХБП 4–5 стадиях 75,3%, на 3-ей стадии — 66,6%, на 1–2-ой стадиях — 63,4% и 37,5% у больных без ХБП [1].

Связь ХБП с развитием ССЗ определяется общими факторами риска, как например, сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертонией (АГ), а также нарушениями минерального обмена и метаболизма кости, системным воспалением, анемией, гиперволемией и повышенным уровнем уремических токсинов.

Сопутствующей ХБП страдают примерно половина пациентов с СН, причём снижение почечной функции у таких пациентов сопряжено с ухудшением СН и повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [2].

Ещё более выражена связь сердечно-сосудистой патологии с заболеваемостью и смертностью у больных терминальной ХБП. Так, у пациентов, находящихся на диализе 25% госпитализаций и 50% смертей обусловлены ССЗ, причём смертность от них в этой популяции в 10–20 раз превышает показатели сердечно-сосудистой смертности у населения в целом [3], а СН, наблюдаемая у почти половины из них (до 44%) и примерно в половине случаев связанная со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), дополнительно ухудшает их клинический прогноз [2].

Хроническая болезнь почек и симпатическая нервная система / Chronic kidney disease and sympathetic nervous system

ХБП связана с повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС) и уровнем норадреналина крови, которые играют важную роль в патогенезе

незе АГ, гипертрофии левого желудочка [4], прогрессировании почечной дисфункции и способствуют повышенному риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой популяции, например, у диализных пациентов, причём уровень симпатической активности является независимым предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [3, 5, 6].

Повышенная активность СНС при ХБП способствует высвобождению норадреналина из пресинаптических симпатических нейронов и адреналина из мозгового вещества надпочечников, которые в свою очередь, стимулируют как α_1 -адренорецепторы в гладких мышцах периферических сосудов, в том числе в почечных гломерулярных артериолах, вызывая вазоконстрикцию с увеличением периферического сосудистого сопротивления, так и β_1 -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата, способствуя высвобождению ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, в конечном итоге, также приводя к повышенной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах [5].

Доказательства повышенной активности СНС при болезнях почек были получены методом микронейрографии икроножного нерва у больных на всех стадиях ХБП, включая терминальную, а роль почечных изменений в повышении активности СНС подтверждается нормализацией симпатической активности после двусторонней нефрэктомии у больных на гемодиализе и реципиентов почечных аллотрансплантатов [3, 7].

В свою очередь, значение повышенного тонуса СНС в прогрессировании нефропатий было продемонстрировано на примере симпатолитика центрального действия моксонидина. Так, моксонидин замедлял развитие нефросклероза у субтотально нефрэктомизированных крыс [8], вне зависимости от воздействия на артериальное давление снижал альбуминурию у пациентов с СД 1 типа [9] и, снижая протеинурию, замедлял ухудшение почечной функции у пациентов с АГ на поздних стадиях ХБП [10].

Хроническая болезнь почек и бета-адреноблокаторы / Chronic kidney disease and beta-blockers

Бета-адреноблокаторы, использующиеся на протяжении десятилетий в терапии ССЗ наряду с ингибиторами АПФ, доказали свою эффективность у пациентов как с нормальной, так и нарушенной почечной функцией на всех стадиях ХБП в лечении СН со сниженной фракцией выброса (СНсНФВ), снижая

показатели как общей и сердечно-сосудистой смертности, так и скорость прогрессирования сердечной недостаточности, лечении АГ и аритмий, а также при вторичной профилактике после инфаркта миокарда [2–4, 11–14].

Убедительные доказательства положительных эффектов бета-адреноблокаторов на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на риск госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями и декомпенсацией сердечной недостаточности были получены у пациентов с СН как на додиализных стадиях ХБП [4], так на её терминальной стадии, например, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, у которых терапия бета-адреноблокатором карведилолом была ассоциирована с почти двухкратным снижением смертности [11].

Эффективность бета-адреноблокаторов у пациентов со СКФ ≤ 60 мл/мин и СНснФВ была продемонстрирована *Badve SV с соавт.*, которые, используя результаты плацебо-контролируемых клинических исследований, установили, что лечение бета-адреноблокаторами существенно снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности (на 28 и 34%, соответственно), хотя и вызывает существенное увеличение риска брадикардии и гипотензии в этой группе больных [15].

Другое ретроспективное исследование пациентов СКФ < 60 мл/мин и СНснФВ, получавших бета-адреноблокаторы, проведённое *Chang TI с соавт.*, подтвердило их положительный эффект на комбинированный риск общей смертности и госпитализаций по причине декомпенсации СН, хотя снижение общей смертности в исследуемой группе пациентов и не достигло статистически значимого уровня [16].

Положительный эффект бета-адреноблокаторов на показатели смертности у пациентов старше 65 лет со сниженной функцией почек, перенёсших инфаркт миокарда, был также продемонстрирован *Shlipak MG с соавт.*, причём сила этого эффекта была наиболее выражена в группе с концентрацией креатинина крови $> 2,0$ мг/дл [17].

Однако, несмотря на солидную доказательную базу, наличие повышенного симпатического тонуса и высокой превалентности таких сопутствующих ССЗ как АГ, аритмий, ИБС и СН, бета-адреноблокаторы относительно редко используются у больных на поздних стадиях ХБП, включая терминальную [3, 5, 11, 18].

Так, в настоящее время, по разным данным, только от 20 до 50% этой категории пациентов получают бета-адреноблокаторы [3, 5]. Можно предположить, что

причинами такого осторожного подхода являются опасения неблагоприятного воздействия бета-адреноблокаторов на почечную гемодинамику, например, вследствие взаимодействия с РААС возможна кумуляция некоторых из них в организме при снижении почечной функции или повышенный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД, часто присутствующим у этой категории больных [5].

Механизм действия, фармакокинетические свойства и эффекты бета-адреноблокаторов / Mechanism of action, pharmacokinetic properties and effects of beta-blockers

Бета-адреноблокаторы препятствуют адренергической стимуляции β -адренорецепторов, которые подразделяются на β_1 -адренорецепторы, обнаруживаемые в основном в сердце, юкстагломерулярном аппарате почек и жировой ткани и ответственные за повышение частоты сердечных сокращений и сократительной способности сердца, выработку ренина и липолиз, и β_2 -адренорецепторы, присущие скелетной мускулатуре, гладкой мускулатуре сосудов, дыхательных путей, мочевого и желудочно-кишечного тракта, и, помимо усиления ино- и хронотропного эффектов, обладающими бронхо- и вазодилатирующими свойствами, усиливающими печёночный и скелетно-мускулярный гликогенолиз, печёночный глюконеогенез и секрецию инсулина и глюкагона. При этом бета-адреноблокаторы отличаются друг от друга в степени селективности по отношению к β_1 -адренорецепторам.

Например, результаты воздействия на β_2 -адренорецепторы таких β_1 -селективных бета-адреноблокаторов, как, например, бисопролол, атенолол, метопролол, небиволол незначительны. В отличие от них, некоторые бета-адреноблокаторы (например, пропранолол и более поздние препараты, такие как карведилол), не демонстрируют клинически значимой β_1 -селективности, т.е. выраженность эффектов их взаимодействия с обоими типами β -адренорецепторов (β_1 и β_2) примерно одинакова [19].

Существуют бета-адреноблокаторы (например, целипролол, пиндолол), которые вызывают даже некоторую активацию β_1 -адренорецепторов (так называемую внутреннюю симпатомиметическую активность или ISA), которая противодействует негативной ино- и хронотропии и ослабляет вызванную β -блокадой рефлекторную периферическую вазоконстрикцию, при этом не ослабляя их позитивных эффектов на клинический прогноз у пациентов с ИБС или СН [19].

К бета-адреноблокаторам, обладающим вазодилаторными свойствами, относятся β_1 -неселективный бета-адреноблокатор карведилол, блокирующий α_1 -адренорецепторы, и β_1 -селективный бета-адреноблокатор небиволол, стимулирующий высвобождение оксида азота (NO) путём стимуляции β_3 -адренорецепторов. Вазодилатация, в свою очередь, ослабляет негативный хронотропный эффект, обусловленный β_1 -адреноблокадой, усиливая при этом почечный кровоток и натрийурез [5, 19].

Некардиоселективный карведилол обладает нефропротективными эффектами, благодаря его антиоксидантным свойствам и способности блокировать α_1 -адренорецепторы в сосудах почки. Благодаря своим антиоксидантным свойствам карведилол защищает компоненты клеточной мембраны от повреждения свободными кислородными радикалами, присутствующими в организме при ХБП в больших количествах, тем самым препятствуя развитию микроальбуминурии, известной своей ассоциацией с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с ХБП, АГ и СД [5, 13].

Карведилол, препятствуя стимуляции α_1 -адренорецепторов почечных сосудов катехоламинами, противодействует возникновению и развитию альбуминурии и снижению почечного кровотока, тем самым играя важную роль в предотвращении развития интерстициального фиброза и гломерулярного повреждения, что было убедительно продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и у пациентов с АГ, СН и ХБП, включая диабетическую нефропатию и хроническую трансплантационную нефропатию [5, 14, 20–27].

Нужно отметить, что применение бета-адреноблокаторов без вазодилаторных свойств, например, метопролола или атенолола и особенно β_1 -неселективного пропранолола может при определённых условиях снижать почечный кровоток и СКФ у пациентов со сниженной функцией почек, так как эти препараты, в отличие от карведилола, не препятствуют повышенной стимуляции почечных сосудистых α -адренорецепторов, вызываемой снижением артериального давления и повышением уровня норадреналина в организме и ведущей к повышению уровня ренина и повышению системного и почечного сосудистого тонуса [5], хотя определённый нефропротективный эффект присущ и бета-адреноблокаторам, не обладающим α_1 -блокирующими свойствами, например, метопрололу. Однако в целом бета-адреноблокаторы уступают ингибиторам АПФ в способности замедлять прогрессию ХБП, хотя и превосходят в этом антагонисты кальция, как это было показано

на примере сравнения метопролола и амлодипина у больных с АГ [28–30].

Кроме того, было показано, что применение β_1 -неселективных бета-адреноблокаторов без вазодилаторных свойств, в сравнении с β_1 -селективными, ассоциировано с повышением относительного риска развития гиперкалиемии у пациентов на поздних стадиях ХБП, особенно после физической нагрузки, во время терапии блокаторами минералокортикоидных рецепторов, при выраженном метаболическом ацидозе или тубулоинтерстициальной нефропатии, в то время как блокада α_1 -рецепторов, например, карведилолом, напротив, противодействует повышению уровня калия в организме [31–33].

Несмотря на повышенный риск брадикардии у пациентов с ХБП и различия фармакокинетических свойств бета-адреноблокаторов, чётких рекомендаций выбора какого-либо конкретного препарата этого класса у пациентов с ХБП, в том числе на её поздних стадиях, в настоящее время не существует.

Представители бета-адреноблокаторов с преимущественным (карведилол, метопролол) или даже умеренным (бисопролол; до 50%) печёночным метаболизмом обычно не требуют коррекции дозы при почечной недостаточности.

Так как, например, почечный клиренс карведилола незначителен, снижение почечной функции не оказывает существенного влияния ни на его концентрацию в крови, ни на его кумуляцию в организме [34]. Более того, так как карведилол на 96% связан с белком плазмы и не в состоянии проникать через диализную мембрану в клинически значимых количествах [35, 36], процедура гемодиализа также не влияет на его основные фармакокинетические показатели, включая максимальную концентрацию в крови ($C_{\max}$), время достижения $C_{\max}$ ($t_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) [37].

С другой стороны, применение атенолола, выводящегося из организма преимущественно почечным путём, достаточно безопасно при всех степенях почечной недостаточности при условии снижения его суточной дозы [38], включая диализных пациентов, у которых его применение ограничивается постдиализным приёмом по причине его высокой диализируемости [13].

β_1 -селективные бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек / β_1 -selective beta-blockers and chronic kidney disease

Атенолол, бисопролол, метопролол. Применение β_1 -селективных бета-адреноблокаторов у пациентов

с АГ, гипертензивной и диабетической нефропатией, ХБП всех стадий, включая терминальную, а также у больных после трансплантации почки хорошо описано на примере атенолола и метопролола.

Атенолол и метопролол, эффективно снижая артериальное давление у пациентов с ХБП, не оказывают существенного влияния на почечный кровоток и СКФ, что на примере атенолола было показано у пациентов после трансплантации почки. Оба препарата являются первыми бета-адреноблокаторами, продемонстрировавшими способность замедлять скорость снижения почечной функции у пациентов с диабетической нефропатией, причём у пациентов с этой почечной патологией атенолол также показал способность замедлять прогрессирование микроальбуминурии. Интересно отметить, что, в то время как атенолол повышает тонус почечных сосудов, у пациентов с почечной недостаточностью, принимавших метопролол, описано его снижение [39–45].

Однако, как упомянуто выше, у пациентов с ХБП метопролол и атенолол уступают ингибиторам АПФ в эффективности замедления прогресса почечного заболевания, оцениваемого по выраженности альбуминурии и скорости снижения СКФ. В то же время, например, метопролол снижает риск развития терминальной ХБП и общую смертность значительно сильнее, чем антагонист кальция амлодипин [28–30, 46].

Хотя атенолол выводится из организма в основном путём почечной экскреции и его концентрация в крови и период полувыведения из организма существенно возрастают при снижении почечной функции, он, по данным *Agarwal R с соавт.*, не только не уступал практически полностью метаболизируемому в печени метопрололу в отношении рисков госпитализаций вызванных симптоматической брадикардией и артериальной гипотензией, но даже превосходил его в показателях общей смертности у пожилых пациентов со сниженной функцией почек [13].

Позитивное влияние метопролола и бисопролола на показатели смертности и риск госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности у больных с ХБП было продемонстрировано по результатам *post-hoc* анализа двух больших интервенционных рандомизированных клинических исследованиях MERIT-HF (*англ.* Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [47] и CIBIS-II (*англ.* Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [48].

Так, по данным исследования MERIT-HF, у пациентов с СНснФВ (ФВЛЖ < 40%) и почечной недостаточностью метопролол снижал общую и сердеч-

но-сосудистую смертность, риск госпитализаций, включая госпитализации вследствие декомпенсации СН, причём наибольший эффект наблюдался у пациентов со СКФ < 45 мл/мин, у которых общая смертность и частота госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности были снижены на 60% [47].

Анализ исследования CIBIS-II показал, что у пациентов с СН и ФВЛЖ < 35% бисопролол снижал риск общей смертности у пациентов с нарушенной почечной функцией, причём у пациентов с СКФ < 45 мл/мин комбинированный риск общей смертности и госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности был статистически достоверно снижен на 28% [48].

Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами и хроническая болезнь почек / Beta-blockers with vasodilatory properties and chronic kidney disease

Карведилол, небиволол. Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами карведилол и небиволол также показали себя эффективными в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и риска госпитализаций вследствие декомпенсации СН у пациентов с ХБП. Кроме того, в отличие от β_1 -селективных бета-адреноблокаторов атенолола и метопролола, они более выраженно снижают экскрецию белка с мочой и обладают способностью повышать инсулиночувствительность и улучшать гликемический контроль и липидный профиль крови.

Так, анализ исследований CAPRICORN (*англ.* Carvedilol Post-infarct survival COntrolled evaluationN) и COPENICUS (*англ.* Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), проведённых у пациентов с СНснФВ, показал, что при ХБП на стадиях 2–3 терапия карведилолом снижала общую и сердечно-сосудистую смертность, а также риск смертности и госпитализаций вследствие декомпенсации СН [49].

Исследование застойной сердечной недостаточности J-CHF, проведённое в Японии (*англ.* Japanese Chronic Heart Failure study), показало, что положительный эффект карведилола на увеличение ФВЛЖ сохраняется и на поздних стадиях ХБП [50].

Влияние карведилола на альбуминурию было исследовано у пациентов с АГ как с СД, так и без него. При этом было установлено, что при эквивалентном снижении артериального давления, карведилол, по сравнению с атенололом, ассоциировался со значительно более выраженным снижением альбуминурии [26, 51].

Ещё одно рандомизированное контролируемое исследование *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives*, проведённое на больных СД и АГ, показало, что добавление карведилола к схеме лечения, содержащей антагонист РААС, приводит не только к повышению инсулиночувствительности и улучшению гликемического контроля и липидного профиля крови, но и к снижению альбуминурии, чего не наблюдалось при добавлении к аналогичной схеме лечения β_1 -селективного бета-адреноблокатора метопролола. При этом риск возникновения микроальбуминурии в группе с низким соотношением альбумин/креатинин в моче (30 мг/г или менее) в группе карведилола был существенно ниже, чем у пациентов, получавших метопролол, несмотря на практически одинаковый антигипертензивный эффект, что указывает на то, что карведилол может быть предпочтительнее метопролола у пациентов с СД и ранними стадиями ХБП [27, 52].

Что касается небиволола, то, по данным рандомизированного контролируемого клинического исследования *SENIORS* (англ. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure), он показал себя в состоянии снижать комбинированный риск общей смертности и госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых осложнений у пожилых людей с СН на любой стадии ХБП, хотя результаты сетевого метаанализа, проведённого *Chatterjee S с соавт.*, и не показали его существенного преимущества перед β_1 -селективным бета-адреноблокатором бисопрололом ни в отношении влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, ни на риск внезапной смерти, а повышенный риск брадикардии, ведущей к прекращению терапии, одинаково был характерен для обоих препаратов [53].

Терминальная стадия хронической болезни почек и бета-адреноблокаторы / End-stage chronic kidney disease and beta-blockers

Опыт применения бета-адреноблокаторов у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на хроническом диализе, подтверждает их эффективность в снижении артериального давления, улучшении функции и размера левого желудочка и снижении уровня предсердных и мозговых натрийуретических пептидов и класса NYHA у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, снижении рисков общей и сердечно-сосудистой смертности, внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС, рисков развития СН и госпитализаций вследствие её ухудшения,

ишемического инсульта и инфаркта миокарда [3, 11, 31, 55–57].

При этом, как показали исследования *Wu PH с соавт.* и *Assimon MM с соавт.*, у пациентов на хроническом гемодиализе положительное влияние кардиоселективных бета-адреноблокаторов (например, метопролола, бисопролола) на общую смертность и сердечно-сосудистый риск, включая госпитализации, обусловленные инфарктом миокарда, СН и ишемическим инсультом, значительно сильнее, чем при лечении некардиоселективными бета-адреноблокаторами (например, карведилолом, лабеталолом) [58, 59].

Важно отметить, что у диализных больных клинический эффект применения бета-адреноблокаторов зависит не только от их фармакодинамических свойств (например, кардиоселективности), но и от их способности удаляться из организма во время процедуры гемодиализа (диализируемости).

Существует мнение, что у больных на хроническом диализе кардиопротективный эффект хорошо диализируемых бета-адреноблокаторов снижен.

И действительно, ретроспективный анализ канадской когорты диализных пациентов, проведённый *Weir MA с соавт.*, показал более высокие показатели смертности у пациентов, получавших хорошо диализируемые бета-адреноблокаторы (среди прочих, атенолол и метопролол) по сравнению с пациентами, получавшими лечение так называемыми «слабодиализируемыми» бета-адреноблокаторами (бисопрололом или пропранололом) [60].

Однако противоположные результаты были получены *Wu PH с соавт.*, которые сравнили гемодиализных пациентов, начавших лечение бета-адреноблокаторами с высокой и умеренной степенями диализируемости (атенолол, метопролол или бисопролол), с пациентами, получающими лечение так слабодиализируемыми бета-адреноблокаторами (карведилол или пропранолол), и обнаружили, что первые были ассоциированы с более низкими показателями смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений [61].

Похожие результаты, а именно преимущество бета-адреноблокаторов с высокой диализируемостью над слабодиализируемыми в отношении уменьшения рисков общей и сердечно-сосудистой смертности у диализных пациентов, были получены *Wu PL с соавт.*, *Shireman TI с соавт.*, и *Assimon MM с соавт.* [57, 58, 61].

В целом, нужно отметить, что, по данным литературы, применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с умеренной и высокой степенями

диализируемости (таких как, например, атенолол, бисопролол или метопролол) у пациентов на гемодиализе в настоящее время представляется более предпочтительным.

β_1 -селективные бета-адреноблокаторы и терминальная стадия хронической болезни почек / β_1 -selective beta-blockers and end-stage chronic kidney disease

Атенолол, Бисопролол, Метопролол. Интересно, что прямое сравнение атенолола с лизиноприлом у гемодиализных пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, проведённое по результатам рандомизированного контролируемого клинического исследования HDPAL (англ. The Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril Trial; 200 пациентов), выявило выраженное преимущество первого в отношении как антигипертензивного эффекта, так и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего за счёт снижения частоты госпитализаций вследствие СН), причём преимущество атенолола было настолько выражено, что исследование было прервано по этическим соображениям [63].

В другом исследовании пациентов на хроническом диализе, проведённом *Shireman TI с соавт.*, кардиоселективные бета-адреноблокаторы атенолол и метопролол превосходили некардиоселективные бета-адреноблокаторы карведилол и лабеталол в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности [62].

Наконец, *Assimon MM с соавт.* установили, что у пациентов на гемодиализе лечение легкодизализируемым кардиоселективным бета-адреноблокатором метопрололом было ассоциировано со снижением риска как интрадиализной гипотензии, так и общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лечением «слабодизализируемым» бета-адреноблокатором карведилолом [58].

Похожие результаты получил *Wu PH с соавт.*, сравнивая результаты двухлетнего лечения умереннодиализируемым кардиоселективным бисопрололом и слабодизализируемым некардиоселективным карведилолом, относящимися к наиболее распространённым бета-адреноблокаторам, применяемым у пациентов на гемодиализе. Авторы обнаружили, что снижение риска общей смертности и риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или ишемического инсульта) у пациентов, принимавших бисопролол, было выражено сильнее, чем у пациен-

тов, принимавших карведилол (на 34 и 15%, соответственно) [59].

Бета-адреноблокаторы с вазодилаторными свойствами и терминальная стадия хронической болезни почек / Beta-blockers with vasodilatory properties and end-stage chronic kidney disease

Карведилол. Вышеуказанные клинические исследования свидетельствуют о меньшей эффективности карведилола в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков по сравнению с атенололом, метопрололом и бисопрололом у диализных пациентов, что может быть объяснено как его низкой кардиоселективностью, так и более выраженной, особенно при высокой ультрафильтрации, способностью вызывать интрадиализную гипотензию, которая обусловлена ослаблением рефлекторной периферической вазоконстрикции вследствие α_1 -блокирующих свойств карведилола и его практически неизменной, по сравнению с β_1 -селективными легкодизализируемыми бета-адреноблокаторами, интрадиализной концентрацией в организме [3].

Однако, несмотря на это, карведилол остаётся эффективным антигипертензивным средством, улучшающим клинический прогноз у пациентов с ССЗ и терминальной ХБП. Так, по данным *Cice G с соавт.*, карведилол существенно улучшал ФВЛЖ и снижал класс NYHA и смертность у диализных пациентов с дилатационной кардиомиопатией [11, 56]. Наблюдение показало статистически значимое улучшение выживаемости у пациентов, получавших карведилол (смертность 51,7% в группе карведилола по сравнению с 73,2% в группе плацебо; $p < 0,01$). В группе карведилола также были отмечены более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности (29,3% в группе карведилола против 67,9% в группе плацебо; $p < 0,0001$) и госпитализаций (34,5% в группе карведилола против 58,9% в группе плацебо; $p < 0,005$), причём риск фатальных инфарктов миокарда, фатальных инсультов и госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности у пациентов, получавших карведилол, был также снижен по сравнению с плацебо [11].

Заключение / Conclusion

Блокаторы бета-адренорецепторов являются не только незаменимой группой препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и аритмии, у па-

циентов с хронической болезнью почек, но и обладают нефропротективными свойствами, а их применение в этой популяции способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и продлевает время до начала заместительной почечной терапии. Выбор бета-адреноблокатора у пациентов с хронической болезнью почек должен учитывать такие факторы, как стадию почечного заболевания, наличие сахарного диабета или инсулинорезистентности, сопутствующую терапию, так и фармакологические особенности препарата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Данное исследование было инициативным и не имело дополнительных источников финансирования.

Financing. This study was an initiative and did not have additional sources of funding.

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

Conflict of interests. Authors declared about absence of the potential conflict of interests with the mentioned publication.

Участие авторов. Башмаков Ю. Э. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, финальное утверждение рукописи; Федосеев А. Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Денисова В. Е. — сбор и обработка материала, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Bachmakov IE — study concept and design, collection and processing of material, writing the text, approval of the final version of the article; Fedoseev AN — study concept and design, editing, approval of the final version of the article; Denisova VE — collection and processing of material, approval of the final version of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Башмаков Юрий Эдуардович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: iouri.bachmakov@googlemail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0039-6401>

к. м. н., старший преподаватель кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация

Федосеев Анатолий Николаевич

SPIN code: 4762-7260

д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация, отделение гемодиализа с лабораторией хирургических методов лечения

Денисова Виктория Евгеньевна

аспирант кафедры внутренних болезней академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Iouri E. Bachmakov

Corresponding author

e-mail: iouri.bachmakov@googlemail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0039-6401>

PhD, Cand. Sci. Med., Lecturer at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Anatoly N. Fedoseev

SPIN code: 4762-7260

Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, department of hemodialysis with laboratory of surgical treatment methods, Moscow, Russian Federation

Viktoria E. Denisova

MD, PhD candidate at the Department of Internal Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United

- States. *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4 Suppl 1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002.

2. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Jul;16(7):1131-1139. doi: 10.2215/CJN.14180920. Epub 2021 Jan 25.
3. Hundemer GL, Sood MM, Canney M. β -blockers in hemodialysis: simple questions, complicated answers. *Clin Kidney J*. 2020 Dec 22;14(3):731-734. doi:10.1093/ckj/sfaa249.
4. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398. doi: 10.1155/2014/937398.
5. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(11):1905-13. doi: 10.1038/sj.ki.5001835.
6. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, et al. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Aug;8(3):197-205. doi: 10.2174/15748847113089990047.
7. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1974-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.
8. Amann K, Nichols C, Tornig J, et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jun;11(6):1003-11.
9. Strojek K, Grzeszczak W, Górska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):602-605. doi: 10.1681/ASN.V123602.
10. Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens*. 2003 Sep;21(9):1709-17. doi: 10.1097/00004872-200309000-00021.
11. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1438-44. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00241-9.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
13. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):757-764. doi: 10.2215/CJN.04330418.
14. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1. Erratum in: *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1381.
15. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1152-61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.041.
16. Chang TI, Yang J, Freeman JV, et al. Effectiveness of β -blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease. *J Card Fail*. 2013 Mar;19(3):176-82. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.006.
17. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, et al. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*. 2001 Apr;110(6):425-433. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00652-0.
18. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636. doi: 10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA. Erratum in: *Circulation*. 2005 Apr 19;111(15):2013.
19. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AAI. Therapeutic Properties of Highly Selective β -blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct;36(5):959-971. doi: 10.1007/s10557-021-07205-y.
20. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998 Oct;11(10):1258-65. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00141-1.
21. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J*. 1996 Apr;17 Suppl B:8-16. doi: 10.1093/eurheartj/17.suppl_b.8.
22. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 11:S130-6.
23. Calò LA, Semplicini A, Davis PA. Antioxidant and antiinflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients. *The American Journal of Medicine*. 2005 Feb;118(2):201-202. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.05.030.
24. Leeman M, Vereerstraeten P, Uytendaele M, Degaute JP. Systemic and renal hemodynamic responses to carvedilol and metoprolol in hypertensive renal transplant patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993 Nov;22(5):706-710. doi: 10.1097/00005344-199311000-00006.
25. Calò L, Giacon B, Davis PA, et al. Oxidative stress and TGF β in kidney-transplanted patients with cyclosporin-induced hypertension. Effect of carvedilol and nifedipine. *Clinical Nephrology*. 2002 Aug;58(2):103-110. doi: 10.5414/cnp.58103.
26. Fassbinder W, Quader O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract*. 1999 Oct-Nov;53(7):519-22.
27. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2227-36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227.
28. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*. 1994 Oct 1;309(6958):833-7. doi: 10.1136/bmj.309.6958.833.
29. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *BMJ*. 1991 Oct 5;303(6806):821-4. doi: 10.1136/bmj.303.6806.821.
30. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2421-31. doi: 10.1001/jama.288.19.2421. Erratum in: *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2726.
31. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, et al. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13-27;164(22):2465-71. doi: 10.1001/archinte.164.22.2465.
32. Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med*. 1985 Mar 28;312(13):823-827. doi: 10.1056/NEJM198503283121304.
33. Arrizabalaga P, Montoliu J, Martinez Vea A, et al. Increase in serum potassium caused by beta-2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;20:572-6.
34. Gehr TW, Tenero DM, Boyle DA, et al. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Jun;55(4):269-77. doi: 10.1007/s002280050628.
35. Miki S, Masumura H, Kaifu Y, Yuasa S. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in chronic hemodialysis patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl 4:S62-8.
36. Masumura H, Miki S, Kaifu Y, et al. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in hypertensive patients with chronic renal failure and hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 1:S102-7. doi: 10.1097/00005344-199219001-00020.
37. Deetjen A, Heidland A, Pangerl A, et al. Antihypertensive treatment with a vasodilating beta-blocker, carvedilol, in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1995 Jan;43(1):47-52.
38. Kirch W, Köhler H, Mutschler E, Schäfer M. Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981 Jan;19(1):65-71. doi: 10.1007/BF00558387.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in

- type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):713-20.
40. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jun 6;294(6585):1443-7. doi: 10.1136/bmj.294.6585.1443.
 41. Sugino G, Barg AP, O'Connor DT. Renal perfusion is preserved during cardioselective beta-blockade with metoprolol in hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1984 Mar;3(5):357-61. doi: 10.1016/s0272-6386(84)80083-9.
 42. Dreslinski GR, Messerli FH, Dunn FG, Suarez DH, Reisin E, Frohlich ED. Hemodynamics, biochemical and reflexive changes produced by atenolol in hypertension. *Circulation*. 1982 Jun;65(7):1365-8.
 43. Wilkinson R, Stevens IM, Pickering M, et al. A study of the effects of atenolol and propranolol on renal function in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Jul;10(1):51-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb00501.x.
 44. Tindall H, Urquhart S, Stickland M, Davies JA. Treatment with atenolol prevents progression of microalbuminuria in type I diabetic patients. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(8):516-20. doi: 10.1185/03007999109111662.
 45. Branten AJ, Hilbrands LB, van Hamersvelt HW, et al. Renal and systemic effects of atenolol and tertatolol in renal transplant recipients on cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Feb;13(2):423-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027840.
 46. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ*. 1992 Feb 8;304(6823):339-43. doi: 10.1136/bmj.304.6823.339.
 47. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail*. 2009 May;15(4):310-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.003.
 48. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jun;12(6):607-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq038.
 49. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):18-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932558.
 50. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M; J-CHF Investigators. Anemia Is Associated With Blunted Response to β -Blocker Therapy Using Carvedilol - Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. *Circ J*. 2018 Feb 23;82(3):691-698. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0442.
 51. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens*. 1996 Aug;10(8):551-5.
 52. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005 Dec;46(6):1309-15. doi: 10.1161/01.HYP.0000190585.54734.48.
 53. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):872-80. doi: 10.1093/eurjhf/hfp104.
 54. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55. doi: 10.1136/bmj.f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596.
 55. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on left ventricular function in haemodialysis patients. *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2001 Sep;101(3):219-225. doi: 10.1042/cs1010219.
 56. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients--beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):407-11. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01158-x.
 57. Tangri N, Shastri S, Tighiouart H, et al. β -Blockers for prevention of sudden cardiac death in patients on hemodialysis: a propensity score analysis of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis*. 2011 Dec;58(6):939-45. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.024.
 58. Assimon MM, Brookhart MA, Fine JP, et al. A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2018 Sep;72(3):337-348. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.350.
 59. Wu PH, Lin YT, Liu JS, et al. Comparative effectiveness of bisoprolol and carvedilol among patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Kidney J*. 2021;14(3):983-90. doi: 10.1093/ckj/sfaa248.
 60. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr;26(4):987-96. doi: 10.1681/ASN.2014040324.
 61. Wu PH, Lin YT, Kuo MC, et al. β -blocker dialyzability and the risk of mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1959-1965. doi: 10.1093/ndt/gfaa058.
 62. Shireman TI, Mahnken JD, Phadnis MA, Ellerbeck EF. Effectiveness comparison of cardio-selective to non-selective β -blockers and their association with mortality and morbidity in end-stage renal disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Mar 25;16:60. doi: 10.1186/s12872-016-0233-3.
 63. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar;29(3):672-81. doi: 10.1093/ndt/gft515.

Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких у госпитализированных взрослых пациентов

© Купрюшина О. А.¹, Стрелкова Д. А.¹, Яснева А. С.¹, Рачина С. А.¹, Авдеев С. Н.¹, Власенко А. Е.², Федина Л. В.^{3,4}, Иванова О. В.⁵, Каледина И. В.³, Ананичева Н. А.³

¹ — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация

³ — ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ — Филиал №4 ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. С развитием пандемии COVID-19 среди возбудителей лёгочных инфекций у взрослых вирусы приобретают большее значение, а значит и разграничение вирусного поражения лёгких и внебольничной бактериальной пневмонии становится всё более актуально. **Цель.** Разработка модели дифференциации внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких, включая COVID-19. **Методы.** В ретроспективное исследование случай-контроль включено 300 взрослых пациентов с вирусным поражением лёгких и 100 — с внебольничной бактериальной пневмонией. Проанализированы клиничко-лабораторные, инструментальные данные, отобраны значимые факторы, по которым различались выборки, и методом логистической регрессии разработана модель для разграничения внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких, включая COVID-19. **Результаты.** В разработанную модель вошли следующие параметры: уровень общего белка, индекс нейтрофилы/лимфоциты, ЧСС, наличие одностороннего поражения лёгких по данным КТ или рентгенографии ОГК, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, снижение уровня сознания, наличие озноба и общей слабости. Модель имела следующие характеристики: AUC = 0,94 (0,92–0,96), AUC_PR = 0,84 (от 0,76 до 0,92), точность прогноза — 90%, чувствительность — 76%, специфичность — 95%, положительная прогностическая ценность — 83%. **Заключение.** Использование разработанной модели может облегчить дифференциальную диагностику внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких, включая COVID-19, у взрослых на уровне терапевтических и реанимационных отделений.

Ключевые слова: внебольничная бактериальная пневмония; COVID-19; SARS-CoV-2

Для цитирования: Купрюшина О. А., Стрелкова Д. А., Яснева А. С., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Власенко А. Е., Федина Л. В., Иванова О. В., Каледина И. В., Ананичева Н. А. Разработка модели дифференциальной диагностики внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких у госпитализированных взрослых пациентов. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):78–85. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-78-85>

Поступила: 05.11.2023. **В доработанном виде:** 08.12.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Development of a model for the differential diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia and viral lung injury in hospitalized adult patients

Olga A. Kupriushina¹, Daria A. Strelkova¹, Anastasia S. Yasneva¹, Svetlana A. Rachina¹, Sergei N. Avdeev¹, Anna E. Vlasenko², Liudmila V. Fedina^{3,4}, Olga V. Ivanova⁵, Inna V. Kaledina³, Nataliia A. Ananicheva³

¹ — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

² — Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

³ — City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russian Federation

⁴ — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ — Branch No. 4 of the Federal State Institution "1586 Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Abstract. Relevance. During and after the COVID-19 pandemic, viruses have become a more common cause of pulmonary infections in adults; therefore, the distinction between viral lung injury and community-acquired bacterial pneumonia is of increasing importance. **Aim.** Development of a model for differentiating community-acquired bacterial pneumonia and viral lung injury, including COVID-19. **Materials and methods.** This retrospective case-control study included 300 adult patients with viral lung injury and 100 adult patients with community-acquired bacterial pneumonia. Clinical, laboratory, and instrumental data were analyzed, significant factors were selected by which the samples differed, and a model was developed using logistic regression to distinguish between community-acquired bacterial pneumonia and viral lung damage, including COVID-19. **Results.** The developed model included the following parameters: total protein level, neutrophil/lymphocyte index, heart rate, unilateral infiltration on CT or chest x-ray, vasopressor prescription in the first 24 h of hospitalization, altered level of consciousness, chills, and fatigue. The model had the following characteristics: AUC = 0.94 (0.92–0.96), AUC_PR = 0.84 (0.76 to 0.92), prediction accuracy — 90%, sensitivity — 76%, specificity — 95%, positive predictive value — 83 %. **Conclusion.** The use of this model can facilitate the differential diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia and viral lung injury, including COVID-19, in adults in general wards and intensive care units.

Keywords: community-acquired pneumonia; COVID-19; SARS-CoV-2; adults

For citation: Kupriushina OA, Strelkova DA, Yasneva AS, Rachina SA, Aydeev SN, Vlasenko AE, Fedina LV, Ivanova OV, Kaledina IV, Ananicheva NA. Development of a model for the differential diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia and viral lung injury in hospitalized adult patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-78-85>

Received: 05.11.2023. **Revision received:** 08.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Пандемия COVID-19 привела к росту актуальности вирусного поражения лёгких в популяции взрослых пациентов, сохраняющемуся даже после её завершения. В сложившейся после пандемии ситуации, когда, с одной стороны, с завершением карантинных мер отмечается рост заболеваемости внебольничной бактериальной пневмонией (ВБП), а с другой стороны, сохраняется определённый порог заболеваемости COVID-19 и другими вирусными инфекциями, протекающими с поражением лёгких, важной проблемой является ранняя дифференциальная диагностика данных состояний в связи с разными подходами к оказанию медицинской помощи [1, 2].

Цель исследования / Aim: разработать модель дифференциации ВБП и вирусного поражения лёгких, включая COVID-19.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое включались взрослые госпитализированные пациенты с ВБП или вирусным поражением лёгких, включая COVID-19 в период с 2014 по 2023 гг. Пациенты были подобраны в соотношении 1:3 (ВБП: вирусное поражение лёгких) на основании возраста, пола, отделения госпитализации (терапевтическое/пульмонологическое или ОРИТ) и индекса коморбидности.

Верификация бактериальных возбудителей проводилась рутинными методами — бактериоскопия и культуральное исследование респираторных образ-

цов из нижних дыхательных путей (мокрота, трахеальный аспират и др.), гемокультура и определения антигенов *Streptococcus (S.) pneumoniae* и *Legionella pneumophila* в моче, а также выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в респираторных образцах с помощью ПЦР в реальном времени. РНК/ДНК вирусных возбудителей выявлялись методом ПЦР в реальном времени в респираторных образцах из нижних дыхательных путей или при исследовании комбинированного респираторного мазка.

По результатам оценки данных, доступных в медицинских картах пациентов в анализ включены следующие параметры: демографические данные, симптомы заболевания, спектр сопутствующих заболеваний, показатели клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, исследования газов артериальной крови и общего анализа мочи в день поступления, данные инструментального обследования (рентгенография или компьютерная томография ОГК, электрокардиограмма), а также некоторые лечебные мероприятия, проводившиеся в первые 24 ч госпитализации (инвазивная вентиляция лёгких, назначение вазопрессоров и инфузионной терапии).

Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом, а также абсолютными числами и долями. Пропущенные данные заменены медианой. В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия (метод принудительного включения признаков). Качество классификации оценивалось с помощью кросс-валидации на 5 подвыборках —

весь исходный набор данных делился на 5 частей, на 4 из них проводилось построение модели, а на 5-ой проводилась проверка, далее процесс повторялся до тех пор, пока проверка не была проведена на всех 5 подвыборках. В качестве оцениваемых метрик качества рассматривались следующие показатели: площадь под ROC кривой (AUC), площадь под PR кривой (англ. precision-recall curve; AUC-PR), точность классификации, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность. Расчёты и графические построения производились в python с использованием пакетов sklearn (v.1.4.0), statsmodels (v.0.14.0) и simpleNomo (v.1.0.0).

Результаты / Results

Популяцию исследования составили 400 взрослых пациентов, из них 100 вошли в группу ВБП, а 300 — в группу вирусного поражения лёгких. Из возбудителей в группе ВБП наиболее часто встречались *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, в группе вирусного поражения лёгких пода-

вляющее большинство приходилось на SARS-CoV-2. Медианный возраст пациентов составил 51 (39; 67) год, доля мужчин — 51,5 %, две трети пациентов были госпитализированы в ОРИТ, медиана индекса коморбидности Чарльсона — 2 (0; 4) балла.

Подробное описание выборки исследования и процесс выявления параметров, наиболее характерных для ВБП в сравнении с вирусным поражением лёгких, представлены в предыдущей публикации Стрелковой Д.А. и соавт. [3]. На первом этапе анализа выявлено, что вероятность развития ВБП по сравнению с вирусным поражением лёгких ассоциирована с рядом факторов: снижение общего белка, односторонняя инфильтрация по данным КТ или рентгенографии ОГК, повышенная ЧСС, снижение уровня сознания, повышенный индекс нейтрофилы/лимфоциты, потребность в назначении вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, повышенный уровень мочевины и меньшая встречаемость протеинурии, большая частота озноба и меньшая частота общей слабости. Описательная статистика рассматриваемых факторов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика входных переменных для разработки модели дифференциации ВБП и вирусного поражения лёгких у взрослых

Показатели	Всего		Вирусное поражение легких		Внебольничная бактериальная пневмония	
	N*	Значение	N*	Значение	N*	Значение
Общий белок в крови	351	68 (61,3; 73,5)	272	69,8 (63,7; 74,5)	79	63,0 (56,5; 68,0)
Инфильтрация односторонняя	400	16 % (n=62)	300	4 % (n=13)	100	49 % (n=49)
ЧСС	399	89 (80; 100)	300	87,0 (80,0; 98,0)	99	100,0 (85,0; 115,0)
Снижение уровня сознания	400	9 % (n=37)	300	5 % (n=15)	100	22 % (n=22)
Индекс нейтрофилы/ лимфоциты	346	4,2 (2,5-9,2)	277	3,9 (2,4; 7,7)	69	6,6 (3,5;14,8)
Вазопрессоры в первые 24 ч госпитализации	400	4 % (n=17)	300	1 % (n=4)	100	13 % (n=13)
Озноб	400	11 % (n=44)	300	2 % (n=6)	100	38 % (n=38)
Общая слабость	400	52 % (n=207)	300	65 % (n=194)	100	13 % (n=13)

Примечание: N* — число пациентов, у которых определялся показатель
 Note: N* — the number of patients for whom the indicator was determined

В качестве метода моделирования была выбрана логистическая регрессия (метод принудительного включения признаков), уравнение которой имеет вид, представленный ниже:

$$P = \frac{1}{1+e^{-(Z)}}$$

P — вероятность того, что пневмония имеет бактериальную этиологию;

Z — регрессионный коэффициент, отражающий степень влияния всех входных факторов.

Далее с использованием упомянутых выше факторов был рассчитан регрессионный коэффициент:

$$Z = -0,07 * ОБ + 2,45 * ЛОК + 1,55 * БС + 0,02 * ЧСС + 2,1 * ВАЗ + 0,07 * НкЛ - 1,81 * СЛ + 2,90 * ОЗ$$

Z — коэффициент уравнения логистической регрессии, рассчитанный на выборке с замещением пропусков медианами;

ОБ — концентрация общего белка в крови;

ЛОК — локализация (1 — односторонняя инфильтрация, 0 — двусторонняя инфильтрация);

БС — снижение уровня сознания (1 — да, 0 — нет);

ЧСС — частота сердечных сокращений;

ВАЗ — приём вазопрессоров в первые сутки госпитализации (1 — да, 0 — нет);

СЛ — слабость (1 — есть, 0 — нет);

ОЗ — озноб (1 — есть, 0 — нет).

При этом модель имела следующие характеристики качества суммарно по 5 исследуемым выборкам: AUC = 0,94 (0,92–0,96), AUC_PR = 0,84 (от 0,76 до 0,92), точность прогноза — 90 %, чувствительность — 76 %, специфичность — 95 %, положительная прогностическая ценность — 83 %.

Для использования созданной модели разработана номограмма (см. рисунок). На номограмме каждому фактору риска соответствует свой балл, который опре-

деляется по шкале «Баллы»: от указанного фактора откладывается перпендикуляр вверх, до пересечения со шкалой «Баллы», точка пересечения — балл, соответствующий данному фактору риска. Найденные баллы по всем факторам суммируются. Вероятность наличия ВБП (в долях от 1), соответствующая полученной сумме баллов, определяется следующим образом: на шкале «Сумма баллов» находится точка, соответствующая полученной сумме баллов, вниз от неё откладывается перпендикуляр до пересечения с осью «Риск», данная точка пересечения и есть прогнозируемая вероятность.

Пример использования номограммы: предположим, что общий белок у пациента составил 65 г/л (30 баллов), индекс нейтрофилы/лимфоциты — 10 (20 баллов), ЧСС — 130 ударов в минуту (40 баллов), инфильтрация односторонней локализации (70 баллов), вазопрессоров пациент не получал (0 баллов), снижения уровня сознания не наблюдалось (0 баллов), он отмечает озноб (82 балла) и отсутствие общей слабости (52 балла). Суммарно пациент набирает 294 балла, что превосходит точку отсечения и соответствует высокой вероятности ВБП.

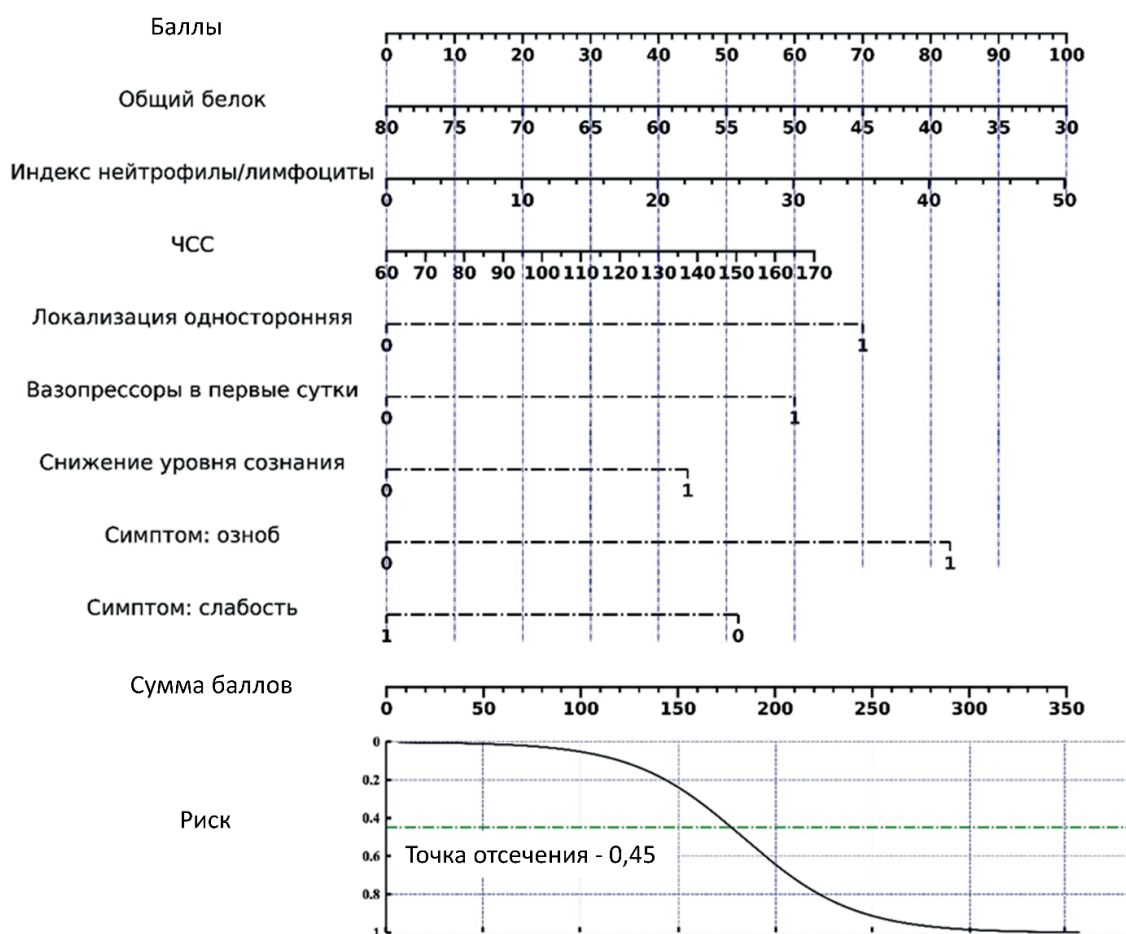


Рис. Номограмма вероятности наличия у пациента с внебольничной пневмонией vs вирусное поражение лёгких
Fig. Nomogram of the probability of presence in a patient with community-acquired pneumonia vs viral lung damage

Обсуждение / Discussion

Проблема разграничения ВБП и вирусного поражения лёгких стала более интенсивно изучаться во взрослой популяции с началом пандемии COVID-19. Наибольшее число немногочисленных более ранних работ было посвящено использованию одного из признанных маркеров тяжёлой бактериальной инфекции и сепсиса — прокальцитонина. Так, в метаанализе *Kamat IS, et al.* чувствительность и специфичность данного маркера для дифференциальной диагностики ВБП и вирусного поражения лёгких составили 55 и 76 %, соответственно [4]. *Ono A, et al.* проведено исследование по сравнению КТ «находок» у пациентов с гриппом и пневмококковой пневмонией: в первом случае чаще выявлялись «матовое стекло» и «буллезная мостовая», а во втором чаще встречались консолидации, закупорка бронхов слизью, центри-лобулярные узелки и плевральный выпот [5].

В нашей работе ключевыми клиническими признаками, отличающими ВБП от вирусного поражения лёгких были наличие озноба и снижения уровня сознания, а также отсутствие общей слабости. Эти симптомы выявлялись и по данным других исследований [6, 7]. Помимо этого, для бактериальной пневмонии были характерны наличие мокроты и боли в грудной клетке [6–9]. Односторонний характер инфильтрации, как признак ВБП, также описан другими исследователями [6, 10, 11].

Среди лабораторных параметров, использование которых может помочь разграничить ВБП и вирусное поражение лёгких, включая COVID-19, в разработанную модель вошли общий белок и соотношение нейтрофилы/лимфоциты. Роль лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и возможность их использования в дифференциальной диагностике бактериальной пневмонии и вирусного поражения лёгких описывали многие исследователи [6, 8, 12, 13].

Wang J, et al. также отмечают склонность к более низкому общему белку у пациентов с ВБП по сравнению с COVID-19; в разработанную данной группой авторов модель дифференциальной диагностики вошли эозинофилы, общий белок, преальбумин, калий, липопротеиды высокой плотности и липопротеиды низкой плотности [14]. На сколько нам известно, это единственная описанная в литературе модель дифференциальной диагностики ВБП и вирусного поражения лёгких во взрослой популяции. При этом в неё включались только лабораторные показатели, ряд из которых не выполняется рутинно при обследовании пациента с подозрением на пневмонию.

Исследование дифференциальной диагностики ВБП и вирусного поражения лёгких, включая COVID-19, особенно актуально в связи с отмечавшимся избыточным назначением антибиотиков (АБ) в ходе пандемии COVID-19. В наибольшей степени эта проблема выявлялась в течение первого года пандемии, когда, по данным метаанализа, частота использования данного класса лекарственных средств у госпитализированных больных составила 74,6 % [15]. В более позднем метаанализе исследователи отмечают сокращение частоты назначения АБ при COVID-19 в странах с высоким уровнем дохода на душу населения [16].

Данные о значимом росте антибиотикорезистентности после пандемии COVID-19 пока остаются немногочисленными и противоречивыми ввиду недавнего её завершения. Так, в работе *Langford BJ, et al* было показано нестатистически значимое увеличение частоты выявления резистентных грамотрицательных бактерий, в том числе энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия, изолятов энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам [17]. Отдельные исследователи указывают на рост числа инфекций, вызванных *Clostridioides difficile* при COVID-19 по сравнению с допандемическим периодом [18].

Ограничения исследования / Study limitation

К ограничениям исследования можно отнести его ретроспективный характер и отсутствие отдельной выборки для валидации результатов, наличие небольшого количества пропусков в базе данных, которые для расчётов были заменены медианой, а также превалирование в группе вирусного поражения COVID-19, что может влиять на характеристики модели при высокой доле вирусного поражения лёгких другой этиологии, например гриппа.

Заключение / Conclusion

В разработанную модель дифференциальной диагностики ВБП и вирусного поражения лёгких у взрослых вошли параметры, доступные в рутинной практике большинства лечебных учреждений Российской Федерации: уровень общего белка, индекс нейтрофилы/лимфоциты, ЧСС, одностороннее поражение по данным визуализирующих исследований, назначение вазопрессоров в первые 24 ч госпитализации, снижение уровня сознания, наличие озноба и слабости. Использование разработанной

модели возможно на уровне терапевтических и реабилитационных отделений стационаров России до этиологической диагностики инфекционного поражения лёгких и может быть полезно как для маршрутизации больных, так и с целью принятия решения о назначении антибактериальных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Участие авторов. Купрюшина О. А. — разработка концепции исследования, создание базы данных, заполнение базы данных, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Стрелкова Д. А. — разработка концепции исследования, создание базы данных, заполнение базы данных, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Яснева А. С. — заполнение базы данных, написание текста, финальное утверждение рукописи; Рачина С. А. — разработка концепции исследования, создание базы данных, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи;

Авдеев С. Н. — разработка концепции исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Власенко А. Е. — разработка концепции исследования, создание базы данных, статистический анализ, финальное утверждение рукописи; Федина Л. В., Иванова О. В., Каледина И. В., Ананичева Н. А. — заполнение базы данных, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Kupriushina OA — concept development, creation of a database, filling out the database, writing the text, editing, final approval of the manuscript; Strelkova DA — concept development, creation of a database, filling out the database, writing the text, editing, final approval of the manuscript; Yasneva AS — filling out the database, writing the text, final approval of the manuscript; Rachina SA — concept development, creation of a database, writing the text, editing, final approval of the manuscript; Avdeev SN — concept development, editing, final approval of the manuscript; Vlasenko AE — concept development, creation of a database, statistical analysis, final approval of the manuscript; Fedina LV, Ivanova OV, Kaledina IV, Ananicheva NA — filling out the database, final approval of the manuscript.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00422.

Financing. The study was supported by the grant № 23-25-00422 of Russian Science Foundation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Купрюшина Ольга Александровна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-5792>

Старший лаборант кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Стрелкова Дарья Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dashastrelkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>

Ассистент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Яснева Анастасия Станиславовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3009-4143>

Студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Olga A. Kupriushina

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-5792>

Senior laboratory assistant of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Daria A. Strelkova

Corresponding author

e-mail: dashastrelkova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-0623>

Assistant Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Anastasia S. Yasneva

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3009-4143>

Senior laboratory assistant of the Department of Student, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Рачина Светлана АлександровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

д. м. н., профессор РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Авдеев Сергей НиколаевичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

д. м. н., академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Власенко Анна ЕгоровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

к. т. н., ведущий специалист центра доказательной медицины и биостатистики, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Российская Федерация

Федина Людмила ВладимировнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>

Клинический фармаколог отделения клинической фармакологии, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Иванова Ольга ВладимировнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4470-6753>

Врач пульмонологического отделения, Филиал № 4 ФГКУ «1586 ВКГ» МИНОБОРОНЫ РОССИИ, Смоленск, Российская Федерация

Каледина Инна ВикторовнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0065-6726>

Заведующий центром анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Ананичева Наталия АлександровнаORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-619X>

Руководитель Регионального сосудистого центра, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Svetlana A. RachinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Sergei N. AvdeevORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

PhD, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology of the Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Anna E. VlasenkoORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

Cand. Sci. (Eng.), leading specialist of the Center for Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBEI HE SamSMU MOH Russia, Samara, Russian Federation

Liudmila V. FedinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>

Clinical pharmacologist of the Clinical Pharmacology Department, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, SBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Olga V. IvanovaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4470-6753>

Doctor of the Pulmonology Department, Branch No. 4 of the Federal State Institution "1586 Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

Inna V. KaledinaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0065-6726>

Head of the Center for Anesthesiology and Reanimatology, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russian Federation

Nataliia A. AnanichevaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-619X>

Head of the Regional Vascular Center, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Ankert J, Hagel S, Schwarz C, et al. *Streptococcus pneumoniae* re-emerges as a cause of community-acquired pneumonia, including frequent co-infection with SARS-CoV-2, in Germany, 2021. *ERJ Open Res.* 2023 May 30;9(3):00703-2022. doi: 10.1183/23120541.00703-2022.
2. Yan Y, Tomooka K, Naito T, Tanigawa T. Decreased number of inpatients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic: A large multicenter study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(5):709-713. doi: 10.1016/j.jiac.2022.01.013.
3. Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С. и др. Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023 (принято к публикации). [Strelkova DA, Kupriushina OA, Yasneva AS et al. Differential diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia and viral lung injury in hospitalized adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* (in press). (In Russ.).]
4. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Jan 16;70(3):538-542. doi: 10.1093/cid/ciz545.

5. Ono A, Okada F, Takata S, et al. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Br J Radiol.* 2014 Jul;87(1039):20140051. doi: 10.1259/bjr.20140051.
6. Tian J, Xu Q, Liu S, et al. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin.* 2020 Nov;36(11):1747-1752. doi: 10.1080/03007995.2020.1830050.
7. Serrano Fernández L, Ruiz Iturriaga LA, España Yandiola PP, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities. *Int J Infect Dis.* 2022 Feb;115:39-47. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.023.
8. Zhou Y, Guo S, He Y, et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jun 16;10:322. doi: 10.3389/fcimb.2020.00322.
9. Miyashita N, Nakamori Y, Ogata M, et al. Clinical Differences between Community-Acquired *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and COVID-19 Pneumonia. *J Clin Med.* 2022 Feb 12;11(4):964. doi: 10.3390/jcm11040964.
10. Liu KC, Xu P, Lv WF, et al. Differential diagnosis of coronavirus disease 2019 from community-acquired-pneumonia by computed tomography scan and follow-up. *Infect Dis Poverty.* 2020 Aug 26;9(1):118. doi: 10.1186/s40249-020-00737-9.
11. Zhou J, Liao X, Cao J, et al. Differential diagnosis between the coronavirus disease 2019 and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia by thin-slice CT features. *Clin Imaging.* 2021 Jan;69:318-323. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.09.012.
12. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Apr 13;76(5):1323-1331. doi: 10.1093/jac/dkaa563.
13. Song L, Liang EY, Wang HM, et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Feb;99(2):115169. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115169.
14. Wang J, Zheng Y, Chen Y, et al. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: Analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2497-2507. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.063.
15. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Apr;27(4):520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
16. Khan S, Hasan SS, Bond SE, et al. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022 May;20(5):749-772. doi: 10.1080/14787210.2022.2011719.
17. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Mar;29(3):302-309. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
18. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021 Feb 26;131(2):121-127. doi: 10.20452/pamw.15715.

Микробиологический мониторинг многопрофильной медицинской организации: основа стратегического планирования в рамках реализации эпидемиологической безопасности

© Боброва О. П.^{1,2}, Фетисов А. О.¹, Зырянов С. К.³

¹ — ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

³ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Мониторинг антибиотикорезистентности и частоты выделения микроорганизмов на региональном уровне в каждой медицинской организации имеет первостепенное значение для реализации эпидемиологической безопасности. **Цель.** Выявить основные микробиологические тенденции на основе анализа микрофлоры пациентов многопрофильного стационара для реализации слабых сторон в мероприятиях стратегического планирования. **Материалы и методы.** Комплексный анализ фармакоэпидемиологических результатов потребления антимикробных препаратов с расчётными индексами лекарственной устойчивости и данными микробиологического мониторинга продемонстрировал наличие слабых и сильных сторон для стратегического развития многопрофильного стационара на региональном уровне в части эпидемиологической безопасности. **Результаты.** Статистически значимые различия микробиологической структуры возбудителей предопределяются профильностью оказания медицинской помощи. Основной тенденцией изменения микрофлоры многопрофильного стационара в целом является превалирование грибковых и грамотрицательных возбудителей над грамположительным. Наличие относительного высокого индекса потребления цефалоспоринов 3–4 поколений, фторхинолонов, карбапенемов, защищённых пенициллинов предопределяет высокий индекс лекарственной устойчивости *Klebsiella pneumoniae* (0,86) и характеризует основные микробиологические тенденции многопрофильной клиники. **Заключение.** Стратификация риска по уровню полирезистентных возбудителей, применение сдерживающих стратегий назначения антимикробных препаратов, реализация образовательных модулей, оценка эффективности и мониторинг программы стратификации риска в рамках антимикробных технологий, анализ данных микробного пейзажа с применением программ поддержки для принятия решений — основные задачи функционирования мультидисциплинарной команды специалистов в многопрофильной клинике для сдерживания антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антимикробные препараты; антибиотикорезистентность; микробиологический мониторинг; стратегия

Для цитирования: Боброва О. П., Фетисов А. О., Зырянов С. К. Микробиологический мониторинг многопрофильной медицинской организации: основа стратегического планирования в рамках реализации эпидемиологической безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):86–95. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-86-95>

Поступила: 07.09.2023. **В доработанном виде:** 15.10.2023. **Принята к печати:** 14.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Microbiological monitoring of a multidisciplinary medical organization: the basis of strategic planning in the framework of the implementation of epidemiological safety

© Olga P. Bobrova^{1,2}, Alexander O. Fetisov¹, Sergey K. Zyryanov³

¹ — Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

² — FSBEI HE Prof. V.F. Voino-Yasensky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Monitoring of antibiotic resistance and the frequency of isolation of microorganisms at the regional level in each medical organization is of paramount importance for the implementation of epidemiological safety. **Objective.** To identify the main microbiological trends based on the analysis of the microflora of patients in a single — profile hospital in order to implement weaknesses in strategic planning activities. **Materials and methods.** A comprehensive analysis of the pharmacoepidemiological results of the consumption of antimicrobial drugs with calculated drug resistance indices and microbiological monitoring data demonstrated the presence of weaknesses and strengths for the strategic development of a multidisciplinary hospital at the regional level in

terms of epidemiological safety. **Results.** Statistically significant differences in the microbiological structure of pathogens are predetermined by the profile of medical care. The main trends in the change in the microflora of a multidisciplinary hospital as a whole are the prevalence of fungal and gram-negative pathogens over gram-positive ones. The presence of a relatively high index of consumption of cephalosporins of 3–4 generations, fluoroquinolones, carbapenems, protected penicillins determines the high drug resistance index of *Klebsiella pneumoniae* (0.86) and characterizes the main microbiological trends of a multidisciplinary clinic. **Conclusion.** Risk stratification by the level of multidrug-resistant pathogens, the use of deterrent strategies for prescribing antimicrobials, the implementation of educational modules, the evaluation of the effectiveness and monitoring of the risk stratification program with in the framework of antimicrobial technologies, the analysis of microbial landscape data using decision support programs are the main tasks of the functioning of a multidisciplinary team of specialists in a multidisciplinary clinic to control antibiotic resistance.

Keywords: antimicrobials; antibiotic resistance; microbiological monitoring; strategy

For citation: Bobrova OP, Fetisov AO, Zyryanov SK. Microbiological monitoring of a multidisciplinary medical organization: the basis of strategic planning in the framework of the implementation of epidemiological safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(4):86–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-86-95>

Received: 07.09.2023. **Revision received:** 15.10.2023. **Accepted:** 14.11.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Проблема бактериальных инфекций у пациентов стационарного профиля является актуальной проблемой современной системы здравоохранения [1, 2]. Возможность колонизации микроорганизмами группы ESCAPE в стационарных условиях у пациентов предопределяет риск трансформации в инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи, за счёт нарушения иммунитета, инвазивных вмешательств, нарушения нутритивного статуса, высокого индекса коморбидности, возможности cross-контаминации, а также существующих механизмов инвазии через эпителиальные барьеры, возможности трансформации метаболической активности микроорганизмов в персистирующий режим (микробы-персистеры) [3, 4]. Интеграция принципов безопасного оказания медицинской помощи пациентам в современную динамично развивающуюся систему здравоохранения является первостепенной задачей реализации риск-ориентированного подхода, в том числе и в части эпидемиологической безопасности [5, 6]. Мониторинг антибиотикорезистентности и частоты выделения микроорганизмов с ассоциированной устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам на региональном уровне в каждой медицинской организации имеет первостепенное значение с клинической точки зрения для реализации стратегических и тактических мероприятий, направленных на сдерживание распространения антибиотикорезистентности [7, 8].

Цель / Aim

Выявить основные микробиологические тенденции на основе анализа микрофлоры пациентов монопрофильного стационара для реализации слабых сторон в мероприятиях стратегического планирования.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведён анализ результатов мониторинга структуры выделенных 1 850 патогенов от 571 пациентов и уровня резистентности на базе многопрофильного стационара плановой специализированной медицинской помощи (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск) по терапевтическому (кардиологическому + неврологическому + реабилитационному), хирургическому, реанимационному и COVID-профилям. Применение антибактериальных препаратов в ФГБУ ФСНКЦ ФМБА рассчитывалось с использованием методики АТС/DDD анализа, рекомендованного ВОЗ [4]. Расчётными методами на основании условных суточных доз (DDD) [5] ВОЗ для каждого антибактериального препарата определялось потребление антибиотиков (DID) в целом по учреждению и по профилю, разделяя общее количество DDD применяемых антибиотиков (DDD_s) за 100 койко-дней на общий койко-день ((DDD_s*100)/общий койко-день) [5]. Общее потребление антимикробных препаратов всех изучаемых классов антимикробных препаратов рассчитывалось суммированием DDD_s/100 к.д. каждого отдельно взятого антибиотика. Частота потребления (DID) каждого антибактериального препарата или группы антибиотиков рассчитывалась отношением потребления каждого класса антибактериальных препаратов к общему потреблению в исследуемый период времени. По каждому выделенному патогену анализировалась частота резистентности. Определение антибиотикорезистентности проводилось с учётом данных фармакоэпидемиологического анализа, перемножая частоту резистентности патогенов на частоту потребления данного класса антибактериального препарата. Индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ) у каждого патогена определялся суммированием по-

казателей антибиотикорезистентности всех изучаемых классов антибактериальных препаратов в исследуемый период. Значение индекса лекарственной устойчивости «ноль» интерпретировалось как отсутствие резистентности, «один» — как полное отсутствие чувствительности к изучаемым антибактериальным препаратам. Количественные показатели потребления антибактериальных препаратов рассчитывались ежеквартально в целом по ФСНКЦ ФМБА. Суммарные показатели частоты резистентности также определялись ежеквартально.

Статистический анализ: применяли стандартные методы описательной статистики с учётом нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий χ^2 . Для оценки статистической значимости в двух выборках применяли t-критерий Стьюдента для параметрических данных и критерий Вилкоксона для непараметрических. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты / Results

Всего за шесть месяцев 2023 г. ретроспективно проанализировано 1 850 этиологически значимых микроорганизмов, выделенных у 571 пациента с определением лидирующих: *Klebsiella* spp.; *Escherichia coli*; *Candida* spp.; *Staphylococcus* spp. (табл. 1).

Также в динамике отмечалось статистически значимое увеличение количества *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, уменьшение *Enterococcus* spp. во 2-м квартале в сравнении с 1-м кварталом 2023 года (см. табл. 1).

Частота определения ассоциативных сообществ микроорганизмов в 1-м квартале составляла 30%, во 2-м квартале — 47% с преобладанием трёхкомпонентных ассоциаций при микробиологическом исследовании мокроты и двухкомпонентных — при исследовании мочи.

Структура распределения биоматериала демонстрирует преобладание мокроты, мочи и крови на протяжении 1-го полугодия 2023 года (рис. 1).

Динамика изменения структуры патогенов с дифференциацией на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы демонстрирует лидирование грамотрицательных и грибковых патогенов в течение первого полугодия 2023 г. по стационару, что характеризует особенности микробного пейзажа в ФГБУ ФСНКЦ ФМБА в целом и демонстрирует наличие значимых различий в 1-м и 2-м кварталах 2023 г. для *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella*

Таблица 1
Динамика структуры выделенных патогенов по стационару в первом полугодии 2023 г.

Table 1

Dynamics of the structure of isolated pathogens by hospital in the first half of 2023

Микроорганизмы	1 кв. 2023 абс. (%)	2 кв. 2023 абс. (%)	<i>p</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.	14 (2,2)	36 (3%)	0,313
<i>Candida</i> spp.	98 (15,3%)	169 (14%)	0,459
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (0,9%)	25 (2,1%)	0,071
<i>Enterococcus</i> spp.	71 (11,1%)	62 (5,1%)	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	97 (15,1%)	248 (20,6%)	0,005
<i>Klebsiella</i> spp.	116 (18,1%)	330 (51,5%)	<0,001
<i>Proteus</i> spp.	33 (5,1%)	93 (7,7%)	0,038
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (1,9%)	79 (6,6%)	<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	104 (16,2%)	109 (9%)	<0,001
Другие грам+ патогены	10 (1,6%)	19 (1,6%)	0,980
Другие грам- патогены	80 (12,5%)	39 (3,2%)	<0,001
Итого	641	1 209	

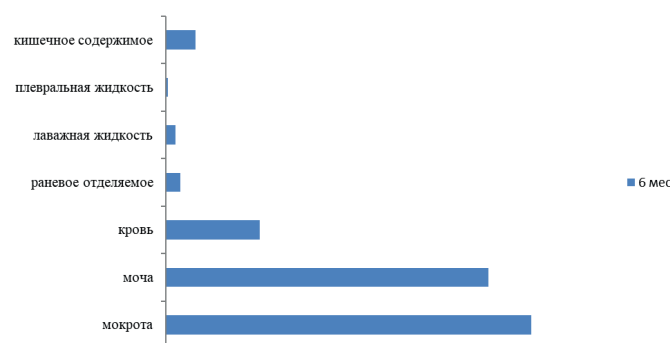


Рис. 1. Структура биоматериала в первом полугодии 2023 г. в целом по стационару

Fig. 1. The structure of the biomaterial in the first half of 2023 in general for the hospital

spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. (см. табл. 1). Статистически значимое уменьшение количества грамположительных (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и нарастание грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) демонстрирует основную тенденцию изменения микрофлоры многопрофильного стационара в целом.

Более детальный анализ грибковых патогенов продемонстрировал статистически значимое увеличение за 1–2 кварталы 2023 г. *Candida albicans* spp. в сравнении с *Candida non-albicans* spp. (табл. 2).

Таблица 2
Динамика структуры грибковых патогенов
по стационару в первом полугодии 2023 г.

Table 2
Dynamics of the structure of fungal pathogens
in the hospital in the first half of 2023

	1-й квартал	2-й квартал	<i>p</i>
<i>Candida albicans</i>	93	105	0,007
<i>Candida glabrata</i>	11	11	1,000
<i>Candida guilliermondii</i>	0	1	0,393
<i>Candida kefyr</i>	7	6	0,380
<i>Candida krusei</i>	2	8	0,149
<i>Candida lusitanae</i>	4	1	0,084
<i>Candida parapsilosis</i>	2	1	0,387
<i>Candida tropicalis</i>	12	21	0,476
<i>Candida nonalbicans spp.</i>	38	49	0,718

Проведённый анализ продукции механизмов резистентности продемонстрировал статистически значимое сокращение выработки ESBL у *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; KPC — у *Klebsiella pneumoniae* соответственно и отсутствие статистически значимого увеличения частоты выделения комбинаций маркеров резистентности (ESBL; KPC) в динамике у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, что характеризует определённые тенденции в формировании антибиотикорезистентности (рис. 2).

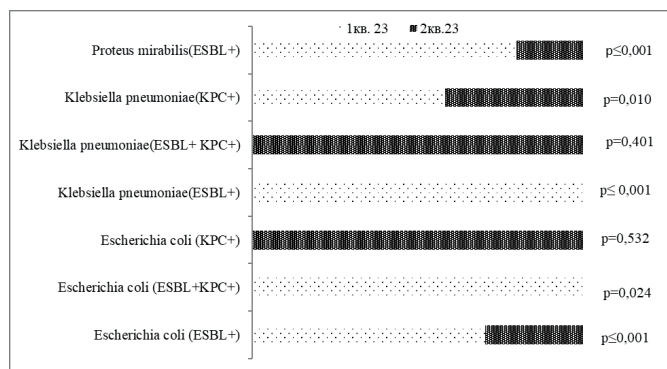


Рис. 2. Динамика частоты маркеров резистентности у выделенных микроорганизмов в первом полугодии 2023 г. по стационару

Fig. 2. Dynamics of the frequency of resistance markers in isolated microorganisms in the first half of 2023 in the hospital
Примечания: ESBL — бета-лактамазы расширенного спектра действия; KPC — сериновые бета-лактамазы класса A.
Notes: ESBL — extended spectrum beta-lactamase; KPC — serine beta-lactamase class A.

Детальный анализ частоты продуцирования маркеров резистентности БЛРС продемонстрировал статистически незначимое ($p \geq 0,05$) лидерство *E. coli* во всех представленных профилях. Статистически значимое ($p=0,006$) уменьшение частоты реализации БЛРС характерно только для *E. coli* в хирургическом профиле во 2-м квартале 2023 г. в сравнении с первым (рис. 3).

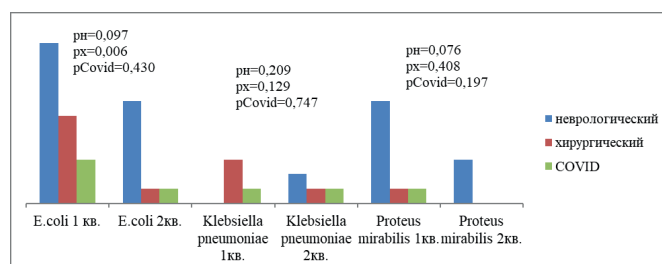


Рис. 3. Динамика частоты продуцирования БЛРС у грамотрицательных микроорганизмов в целом по стационару в первом полугодии 2023 г.

Fig. 3. Dynamics of the frequency of ESBL production in gram-negative microorganisms in the hospital as a whole in the first half of 2023

Примечания: *p* — уровень значимости; *pn* — неврологический профиль; *px* — хирургический профиль; *pCovid* — Covid-госпиталь.

Notes: *p* — level of significance; *pn* — neurological profile; *px* — surgical profile; *pCovid* — Covid-hospital.

Частота продуцирования карбапенемаз наиболее значимо представлена у *Klebsiella pneumoniae*, выделяемой от пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией со статистически значимым снижением во 2-м квартале у пациентов неврологического профиля ($p=0,003$) и Covid профиля ($p \leq 0,001$) (рис. 4).

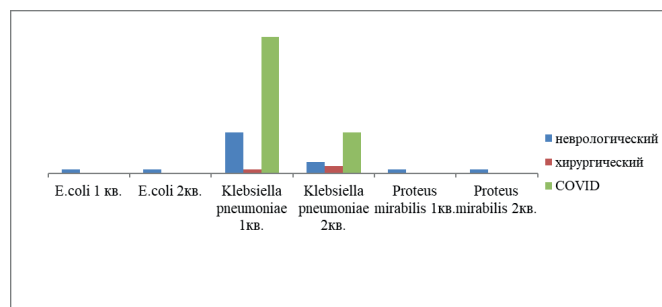


Рис. 4. Динамика частоты продуцирования карбапенемаз у грамотрицательных микроорганизмов в целом по стационару в первом полугодии 2023 г.

Fig. 4. Dynamics of the frequency of production of carbapenemase in gram-negative microorganisms in general in the hospital in the first half of 2023

Наибольшая частота продуцирования MRS (MRSA, MRSE) наиболее представлена у пациентов неврологи-

ческого профиля и с Covid-ассоциированной инфекцией ($p \geq 0,05$) со статистически значимым снижением продукции метициллин резистентности ($p \leq 0,001$) во 2-м квартале у пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией (рис. 5).

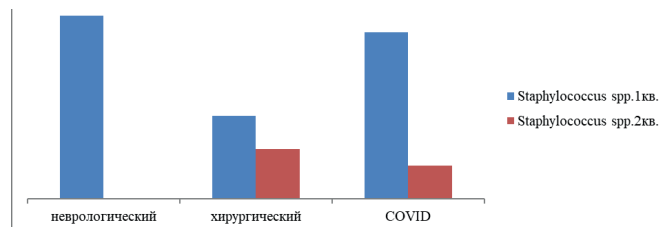


Рис. 5. Динамика частоты продуцирования метициллин-резистентности у грамположительных микроорганизмов по стационарным профилям в первом полугодии 2023 г.

Fig. 5. Dynamics of the frequency of production of methicillin resistance in gram — positive microorganisms according to stationary profiles in the first half of 2023

Среди структурных подразделений, участвующих в микробиологических исследованиях, значимо лидирует отделение для лечения COVID-инфицированных пациентов, отделения медицинской реабилитации №1 и №3 (табл. 3) за счёт профильности пациентов.

Таблица 3

Количественные показатели выделенных микроорганизмов в разрезе структурных подразделений

Quantitative indicators of isolated microorganisms in the context of structural divisions

Table 3

	1-й квартал	2-й квартал	<i>p</i>
Отделение медицинской реабилитации №1	23	67	0,062
Отделение медицинской реабилитации №2	88	179	0,517
Отделение медицинской реабилитации №3	49	216	<0,001
COVID отделение	301	507	0,048
Приемное отделение №2	58	65	0,003
Хирургическое отделение	93	90	<0,001
Терапевтическое отделение	8	45	0,003
Отделение анестезиологии и реанимации	19	24	0,187
Другие	2	16	0,013
Итого	641	1209	

Значимый рост ($p \leq 0,05$) количественных показателей по абсолютным значениям выделенных микроорганизмов отмечен для отделения медицинской реабилитации №3; терапевтического, хирургического, приёмного №2 отделений; COVID-отделения. Объём потребления антибактериальных препаратов за первое полугодие 2023 года демонстрирует лидерство фторхинолонов, цефалоспоринов 3-го поколения, антимикотиков (флуконазол), что объясняется проводимой периоперационной антибиотикопрофилактикой и терапией инфекций, а также демонстрирует соответствие структуре выделенных патогенов.

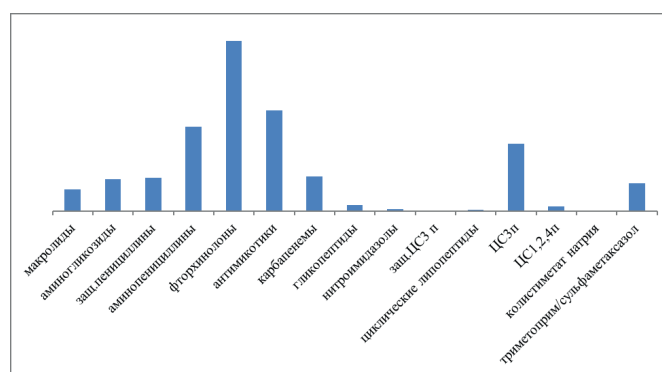


Рис. 6. Структура потребления антибактериальных препаратов в многопрофильном стационаре за 1-е полугодие 2023 г.

Fig. 6. The structure of consumption of antibacterial drugs in a multidisciplinary hospital for the 1st half of 2023

Анализ динамики частоты резистентности грамотрицательных патогенов в разрезе классов антимикробных препаратов продемонстрировал статистически значимое нарастание у *E. coli* к защищённым пенициллинам, карбапенемам, фторхинолонам, цефалоспорином 3–4 поколения. Для *Klebsiella pneumoniae* сохраняется чувствительность к амикацину при нарастающей резистентности к ЦС 3–4 поколений, сохраняется высокий уровень резистентности в 1–2 кварталах 2023 г. к карбапенемам, фторхинолонам, защищённым аминопенициллинам. У *Proteus mirabilis* характерно нарастание резистентности со статистической значимостью ($p \leq 0,05$) к защищённым пенициллинам и карбапенемам, продемонстрирован высокий уровень резистентности к фторхинолонам, цефалоспорином 3–4 поколения. Резистентные штаммы к карбапенемам, фторхинолонам продемонстрировали в динамике нарастание резистентности у *Pseudomonas aeruginosa* к ЦС 3–4 поколения, амикацину (табл. 4).

Таблица 4

Частота резистентности грамотрицательных патогенов в разрезе антибактериальных препаратов

Table 4

The frequency of resistance of gram-negative pathogens in the context of antibacterial drugs

Группы антимикробных препаратов	E. coli		Klebsiella pneumoniae		Proteus mirabilis		Pseudomonas aeruginosae	
	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
Амикацин	0,09	0,18	0,56	0,3	0,29	0,42	0,5	0,68
Уровень значимости, p	0,063		≤0,001		0,055		0,010	
Защищённые пенициллины	0,51	0,76	0,86	0,9	0,32	0,58		
Уровень значимости, p	≤0,001		0,385		≤0,001			
Карбапенемы	0,06	0,14	0,8	0,75	0,71	0,55	0,82	0,9
Уровень значимости, p	0,06		0,554		0,020		0,104	
Фторхинолоны	0,5	0,87	0,85	0,87	0,68	0,74	0,84	0,87
Уровень значимости, p	≤0,001		0,684		0,350		0,547	
Цефалоспорины 3–4 поколения	0,65	0,8	0,9	0,8	0,57	0,61	0,25	0,95
Уровень значимости, p	0,018		0,048		0,566		≤0,001	

Примечания: R1 — уровень резистентности в 1 квартал; R2 — уровень резистентности в 2 квартал.

Notes: R1 — resistance level in 1 quarter; R2 — the level of resistance in the 2nd quarter.

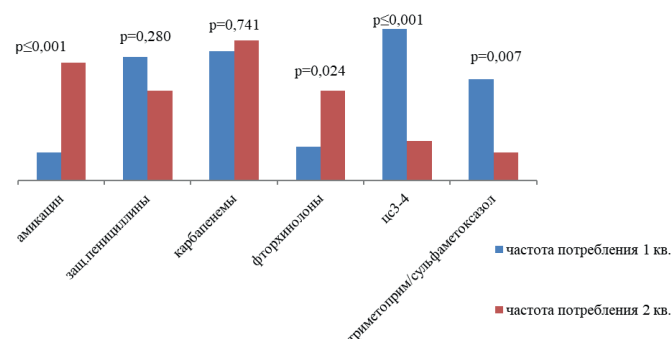


Рис. 7. Динамика частоты потребления антимикробных препаратов в целом по стационару за 1–2 кварталы 2023 г.

Fig. 7. Dynamics of the frequency of consumption of antimicrobial drugs in general in the hospital for 1–2 quarters of 2023

Расчёт частоты потребления антимикробных препаратов ((потребление DDDs/100кд)/ (общее потребление АМП DDDs / 100кд)) продемонстрировал межквартальное нарастание частоты потребления для амикацина, цефалоспоринов 3–4 поколения, фторхинолонов и триметоприма/сульфаметаксазола (за счёт ВИЧ-инфицированных пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией (рис. 7)).

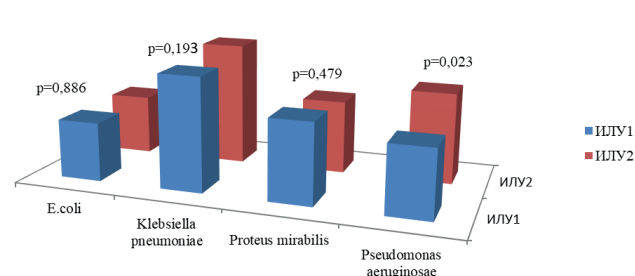


Рис. 8. Динамика индекса лекарственной устойчивости по стационару за 1–2 кварталы 2023 г. в разрезе грамотрицательных микроорганизмов

Fig. 8. Dynamics of the drug resistance index for the hospital for the 1–2 quarters of 2023 in the context of gram — negative microorganisms

Нарастание ИЛУ для *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* является статистически не значимым, что может удовлетворительно характеризовать тенденции микробиологического пейзажа и относительно низкой потребляемостью антимикробных препаратов за счёт планового характера многопрофильной клиники, соблюдения сроков и обоснованностью выбора периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов хирургического профиля.

Обсуждение результатов / Discussion

Нарастание и превалирование в структуре возбудителей инфекционного процесса грамотрицательных возбудителей со статистической значимостью *Escherichia coli* ($p=0,005$), *Klebsiella* spp. ($p<0,001$), *Proteus* spp. ($p=0,038$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p<0,001$) и сокращение выделения *Enterococcus* spp. ($p<0,001$) характеризует особенности стационарной микрофлоры группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и Enterobacteriaceae) в постковидном периоде в ФСНКЦ ФМБА. Выявленная лидирующая структура возбудителей соответствует основным общемировым тенденциям изменения микрофлоры в постковидном периоде [10–12].

Превалирование грибковых возбудителей наряду с бактериальными в первом полугодии 2023 г. объясняется за счёт госпитализации пациентов с клиническими и лабораторными маркерами вторичной иммунной недостаточности (пациенты с хроническим алкоголизмом и ВИЧ-инфицированные на фоне Covid-ассоциированной инфекции; пациенты отделения медицинской реабилитации с осложненными формами цереброваскулярной патологии и имеющие факторы риска грибковых возбудителей — предлечённость антимикробными препаратами, предшествующие госпитализации, инвазивные процедуры, коморбидность и др.) [13, 14]. Лидирующий характер грибов *Candida albicans* spp. в структуре грибковых патогенов предопределяет удовлетворительный уровень безопасности и возможность применения триазолов (флуконазол) в стационарных условиях в профилактическом и лечебном режимах. Низкая доля *Candida non-albicans* spp. в первом полугодии 2023 года позволяет резервировать в класс резервных антимикотиков эхинокандины.

Детекция БЛРС и карбапенемаз в первом полугодии 2023 г. у выделяемых грамотрицательных микроорганизмов демонстрирует лидерство БЛРС у *E. coli* (46,5%), у *Klebsiellae pneumoniae* (87,5%), у *Proteus mirabilis* (50%); карбапенемаз — у *Klebsiellae pneumoniae* (66,5%). Процент реализации БЛРС и карбапенемаз у *Escherichia coli*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Proteus mirabilis* предопределяет высокую резистентность к карбапенемам, фторхинолонам, защищённым аминопенициллинам, цефалоспорином 3–4-м поколений, что подтверждается превалированием штаммов MDR (54%) — *Proteus mirabilis*, XDR (72%) — *Escherichia coli*, PDR (92,3%) — *Klebsiellae pneumoniae*. Детальный анализ реализации маркеров резистентности у грамотрицательных микроорга-

низмов продемонстрировал лидерство *Klebsiellae pneumoniae* PDR в COVID-профиле.

Сохранение чувствительности к амикацину у *Klebsiellae pneumoniae* наряду с нарастающей резистентностью к цефалоспорином 3–4 поколения, фторхинолонам, карбапенемам предопределяет комбинированные режимы антимикробной терапии амикацина с исключением защищённых пенициллинов и обязательным включением ингибиторов бета-лактамаз с цефалоспорином 3–4 поколений, применением полимиксинов, режимов продленной инфузии за счёт фенотипа PDR [13, 15, 16]. Выделенные штаммы PDR *Pseudomonas aeruginosa* требуют применения комбинированных антимикробных препаратов (цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, полимиксин В, колистиметат натрия в сочетании с амикацином, фосфомицином). Выделенные штаммы XDR /PDR *E. coli* и *Proteus mirabilis* требуют применения карбапенемов (при сохранении чувствительности) в сочетании с азтреонамом, полимиксином В, колистиметатом натрия, амикацином, фосфомицином [17–19].

Высокие частотные показатели продукции механизмов резистентности у грамотрицательных возбудителей предопределяют облигатное применение в стационарных условиях антимикробных препаратов с ингибиторами бета-лактамаз, комбинированных режимов антимикробной терапии, выбора и коррекции антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования, применения сдерживающей стратегии назначения антимикробных препаратов, а также методики высокодозной продленной инфузии с обязательным включением в программы комбинированного лечения полимиксинов. Частота продуцирования MR у грамположительных микроорганизмов не превышала 19,4%, ванкомицин/линезолид резистентных штаммов стафилококков и энтерококков выделено не было за первое полугодие 2023 г., что предопределяет широкое применение в стационарных условиях гликопептидных антибактериальных препаратов (ванкомицин) взамен оксазолиденонов (линезолид). Лидирование по количественным показателям выделенных микроорганизмов Covid госпиталя, отделения медицинской реабилитации №2 и №3, хирургического отделения, приёмного отделения №2 отражает структурные тенденции изменения микробного пейзажа согласно профильности отделений и диктует необходимость ужесточения мероприятий санитарно-эпидемиологического режима, стратификационных режимов оценки факторов риска антибиотикорезистентности для выбора программ антимикробной терапии.

Относительно высокие значения индекса потребления фторхинолонов, ЦСЗп, антимикотиков, ами-

нопенициллинов объясняются значимым вкладом пациентов Covid-госпиталя. Итоговый анализ частоты резистентности грамотрицательных микроорганизмов продемонстрировал высокий уровень резистентности к защищённым пенициллинам у *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, к карбапенемам — у *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellae pneumoniae*, фторхинолонов — *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*; к цефалоспорином 3–4 поколения — у *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, что значимо сокращает возможность выбора антимикробных препаратов и предопределяет применение высокодозных режимов стартовой комбинированной терапии с применением ингибиторов продуцируемых механизмов резистентности, режимов продлённой инфузии, а также использование препаратов резервного ряда (полимиксины) с обязательной стратификацией пациентов по уровню полирезистентных возбудителей [20–22]. С учётом межквартального нарастания частоты потребления для амикацина, цефалоспоринов 3–4 поколения, фторхинолонов статистически незначимое нарастание индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) для *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* объясняется низкой потребляемостью антибактериальных препаратов в периоперационном периоде в соответствии с клиническими и методическими рекомендациями, плановостью многопрофильной медицинской организации, госпитализацией предлеченных антимикробными препаратами в предшествующие 90 дней. Таким образом, причина несоответствия относительно высокого ИП и относительно невысокого ИЛУ, за исключением *Klebsiella pneumoniae* (0,86), может предопределяться госпитализацией коморбидных пациентов с имеющимися факторами риска полирезистентных возбудителей, особенно в Covid-госпитале.

Заклучение / Conclusion

Циркулирующий в стационарных условиях ФСНКЦ ФМБА спектр микроорганизмов, частота антибиотикорезистентности демонстрируют особенности прежде всего формирования формуляра антибактериальных препаратов с определёнными ограничениями в рамках риска — ориентированного подхода для сдерживания антибиотикорезистентности, что является наиболее приемлемым и часто используемым на практике [23].

По этой же причине важной составляющей при формировании формулярных перечней является дифференцированный подход в рамках структурных профилей оказания медицинской помощи с учё-

том данных локального микробиологического мониторинга и особенно реализации маркеров резистентности у микроорганизмов [24].

Таким образом, антибактериальные препараты, рассматриваемые клиническими рекомендациями Минздрава РФ в качестве стартовых, с учётом уровня продуцирования маркеров резистентности должны применяться в строгом соответствии с данными микробиологического исследования и/или согласно утверждённых и динамично изменяющихся локальных протоколов.

Высокая циркуляция в ФСНКЦ ФМБА штаммов микроорганизмов MDR/XDR/PDR предопределяет постоянство проведения микробиологического мониторинга и актуализацию схем персонализированной антибактериальной профилактики и терапии для высокорисковых процессов, связанных с применением антибактериальных препаратов.

Внедрение программы образовательных мероприятий по вопросам применения антимикробных препаратов также должно способствовать повышению эффективности и безопасности антимикробной терапии.

Автоматизация проведения и интерпретации результатов микробиологического мониторинга, системный глубокий SWOT-анализ (Strengths — сильные стороны; Weakness — слабые стороны; Opportunities — возможности внешней среды; Threats — угрозы внешней среды) составляющих эпидемиологической безопасности, использование программных продуктов в рамках поддержки принятия решений — мероприятия, которые должны лечь в основу программы по сдерживанию антимикробной резистентности и стратегического развития на региональном уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Участие авторов. Боброва О. П., Фетисов А. О. — написание текста, редактирование;

Зырянов С. К. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Bobrova OP, Fetisov AO — writing the text, editing; Zyryanov SK — editing, final approval of the manuscript.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>

SPIN-код: 3525-8218

д. м. н., врач-клинический фармаколог
ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск,
Российская Федерация; доцент кафедры фармакологии
и клинической фармакологии с курсом ПО ГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Фетисов Александр Олегович

e-mail: fetisov_ao@skc-fmba.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6532-440X>

SPIN-код: 2933-1025

Главный врач ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск,
Российская Федерация

Зырянов Сергей КенсариновичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической
фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва,
Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova*Corresponding author*

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>

SPIN code: 3525-8218

PhD, Dr. Sci. (Med.), doctor-clinical pharmacologist FSRCC
FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation; Associate
Professor of the Department pharmacology and clinical
pharmacology with a course FSBEI HE Prof. V.F. Voino-
Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk,
Russian Federation

Alexander O. Fetisov

e-mail: fetisov_ao@skc-fmba.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6532-440X>

SPIN code: 2933-1025

Chief Physician FSRCC FMBA of Russia, Krasnoyarsk,
Russian Federation

Sergey K. ZyryanovORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of General and Clinical Pharmacology, RUDN University,
Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Насер Н.Р., Шляпников С.А., Попенко Л.Н. и др. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей - анализ 10-летнего применения системы SKAT (системы контроля за антибиотикорезистентностью). *Неотложная хирургия им. И. И. Джанелидзе*. 2021;(S2):54-55. [Naser NR, Shlyapnikov SA, Popenko LN, et al. Dinamika antibiotikorezistentnosti aktual'nykh dlya otdelenii intensivnoi terapii i reanimatsii vozbuditelei - analiz 10 - letnego primeneniya sistemy SKAT (sistemy kontrolya za antibiotikorezistentnost'yu). *EMERGENCY SURGERY named after I.I. Dzhanelidze*. 2021; (S2):54-55. (In Russ.).]
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013–2014. *КМАХ*. 2017;19-(1):49-56. [Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. ntimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *CMAC*. 2017;19(1):49-56. (In Russ.).]
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(5-6):41-69. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):41-69. (In Russ.). doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.]
4. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Частота выявления и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического стационара. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):74-80. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80. [Sergevni VI, Kudryavtseva LG, Pegyshina OG. Rate of Detection and Antibiotic Resistance Pathogens of Purulent-Septic Infections in Cardiac Surgery Patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 74-80. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80].
5. Карноух К.И., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии. *Клин фармакол тер*. 2022;31(3):67-73. doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73. [Karnoukh KI, Shikh EV, Lazareva NB. The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(3):67-73 (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73.]
6. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. *КМАХ*. 2020;22(4):277-286. doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286. [Karpov OE, Gusarov VG, Zamyatin MN, et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. *CMAC*. 2020;22(4):277-286. (In Russ.). doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286.]
7. Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р., Кадысева Э.Р., Шикалева А.А. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре. *Практическая медицина*. 2021;19(4):79-83. doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83. [Kulagina LYu, Valiullina IR, Kadyseva ER, Shikaleva AA. Features of antibiotic resistance by the data of microbiological monitoring in a multi-profile hospital. *Practical medicine*. 2021;19 (4):79-83). (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83.]
8. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(9-10):21-27. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27. [Mitrokhin SD, Orlova OE, Gosteva IV, Shkoda AS. Appointment of Antimicrobial Medications in a Hospi-

- tal Depending on the Results of Microbiological Monitoring of HAI. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(9-10):21-27. (In Russ.). doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27.]
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Oslo, 2021. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/
 10. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. [cited 2020, Dec 02]
 11. Хабалова Н.Р., Лялина Л.В., Кафтырева Л.А. Результаты эпидемиологического и микробиологического мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Республике Северная Осетия – Алания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(7):57-65. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-57-65. [Khabalova NR, Lyalina LV, Kaftyreva LA. Results of epidemiological and microbiological monitoring of healthcare-associated infections in the Republic of North Ossetia–Alania. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(7):57-65. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-57-65.]
 12. Hovan MR, Narayanan N, Cedarbaum V, et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Dec;101(4):115505. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505.
 13. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба*. 2019;8(3):14-19. doi: 10.17116/labs2019803114. [Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratory Service*. 2019;8(3):14-19. (In Russ.). doi: 10.17116/labs2019803114.]
 14. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020 Jan 27;6(3):FSO438. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098.
 15. Igbinosa O, Dogho P, Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control*. 2020 Jan;48(1):7-12. doi: 10.1016/j.ajic.2019.07.006.
 16. Emeraud C, Escaut L, Boucly A, et al. Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e00010-19. doi: 10.1128/AAC.00010-19.
 17. Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Considerations for Treatment in the Era of New Antimicrobials and Evolving Enzymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020 Feb 7;22(3):6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
 18. Lee NY, Tsai CS, Syue LS, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to Non-Carbapenemase-producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Role of Carbapenem Combination Therapy. *Clin Ther*. 2020 Mar;42(3):e33-e44. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.004.
 19. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e02313-19. doi: 10.1128/AAC.02313-19.
 20. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. — М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с. doi: 10.17513/np.318. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolja Antimikrobnnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi: Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Ed. by Jakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Procenko DN. Moscow: Pero; 2018. (In Russ.). doi: 10.17513/np.318.]
 21. Белобородов В.Б., Голощачов О.В., Гусаров В.Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84-114. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114. [Beloborodov VB, Goloshchapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):84-114. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.]
 22. Зубрицкий В.Ф., Земляной А.Б., Михайлов Д.Ю., и др. Обобщение результатов создания формуляров антимикробной терапии на основе микробиологического мониторинга. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2023;3(2):46-52. EDN BWQGKC. [Zubritsky VF, Zemlyanoy AB, Mikhailov DYU, et al. Summarizing the results of creating formularies of antimicrobial therapy based on microbiological monitoring. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2023;3(2):46-52. EDN BWQGKC. (In Russ.).]
 23. Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Симонова И.Р. Создание баз данных для систематизации результатов мониторинга антибиотикорезистентности. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;(4(325)):59-63. [Bereznyak EA, Trishina AV, Selyanskaya NA, Simonova IR. Creation of databases for systematization of antibiotic resistance monitoring results. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020;(4(325)):59-63. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2020-325-4-59-63.]
 24. Шлык И.В. Опыт внедрения системы контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16 (6):60-66. [Shlyk IV. Experience of introduction of the antimicrobial therapy control system in a general hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(6):60-66. (In Russ.).] doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-60-66.

Эффективность ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ

© Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследования, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Оценить профили эффективности различных режимов дозирования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба — новых селективных пероральных ингибиторов Янус-киназы, при ревматоидном артрите (РА). **Материалы и методы.** Рандомизированные контролируемые исследования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба при РА были выявлены в базах данных MEDLINE и Cochrane. Для оценки относительных рисков (ОР) эффективности и средней разницы в оценке качества жизни (КЖ) в метаанализе были использованы модели случайных эффектов. Для оценки эффективности был использован критерий ACR20, а для оценки показателей КЖ — индекс HAQ-DI. **Результаты.** Было отобрано двадцать исследований с общим низким риском систематической ошибки. Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб улучшали контроль РА по критерию ACR20 (ОР 2,03; 95% ДИ 1,87–2,20) и по индексу HAQ-DI (средняя разница –0,31; 95% ДИ –0,34 — –0,28) по сравнению с плацебо. **Заключение.** Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб значительно улучшают контроль РА и КЖ пациентов. Для принятия дальнейших решений необходимы сравнительные клинические исследования изученных ингибиторов Янус-киназы в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; барицитиниб; упадацитиниб; ингибиторы янус-киназ; систематический обзор; метаанализ; HAQ-DI; ACR20

Для цитирования: Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. Эффективность ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ. *Качественная клиническая практика*. 2023; (4):96–107. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-96-107>

Поступила: 20.11.2023. **В доработанном виде:** 10.12.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Effectiveness of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis

© Alexey E. Cheberda, Dmitry Yu. Belousov

Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract. Aim. To assess the efficacy profiles of different dosing regimens of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib — novel selective oral Janus activated kinase inhibitors, in rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods.** Randomized controlled trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib in RA were identified from MEDLINE, and Cochrane databases. Random-effects models were used to estimate pooled mean differences (MD) and relative risks (RRs). American College of Rheumatology 20 % (ACR20), Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) were calculated. **Results.** Twenty trials with an overall low risk of bias were identified. Tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib improved RA control as determined by ACR20 (RR, 2.03; 95 % CI, 1.87 to 2.20) and HAQ-DI (MD, –0.31; 95% CI, –0.34 to –0.28) compared with placebo. **Conclusion.** Tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib significantly improve RA control. To make further decisions, comparative clinical trials of the Janus kinase inhibitors in the real-world clinical practice are necessary.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; baricitinib; upadacitinib; Janus kinase inhibitors; systematic review; meta-analysis; HAQ-DI; ACR20

For citation: Cheberda AE, Belousov DYU. Effectiveness of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):96–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-96-107>

Received: 20.11.2023. **Revision received:** 10.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Актуальность / Actuality

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием

факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1, 2]. РА является частым и одним из наиболее тяжёлых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономиче-

ское значение этой патологии [3]. Распространённость РА среди взрослого населения в 2017 году в России зарегистрирована более чем у 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции [4, 5]. Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–55 лет.

Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. Семейство ферментов JAK представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2), которые работают в парах, фосфорилируя и активируя белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (*англ.* signal transducer and activator of transcription; STAT), в том числе STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6. Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов и функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов.

Ингибиторы Янус-киназ модулируют эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1, JAK2 и JAK3, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT, которая опосредует действие различных цитокинов, принимающих участие в развитии РА.

Ингибиторы Янус-киназ это таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). К основным представителям класса ингибиторов Янус-киназ относятся: тофацитиниб, блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб, блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб, блокирующий JAK1>JAK2, JAK3.

Тофацитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 3 (JAK1 и JAK3). Селективность в отношении JAK2 у тофацитиниба выражена в меньшей степени. Препарат показан для лечения [6]:

- взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП);
- взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП;

- взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на традиционную терапию;
- активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2-х лет и старше;
- взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжёлой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия;
- для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью глюкокортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей.

Барицитиниб — селективный иммунодепрессант, обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2).

Показания к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению [6]:

- лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими БПВП;
- лечение атопического дерматита умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов;
- лечение очаговой аллопеции тяжёлой степени у взрослых пациентов;
- лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкпоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции лёгких.

Упадацитиниб — селективный обратимый мощный ингибитор JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Показания к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению [6]:

- ревматоидный артрит умеренной и высокой активности у взрослых пациентов (в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП);
- активный псориатический артрит у взрослых пациентов (в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП);
- активный анкилозирующий спондилит у взрослых пациентов;

- среднетяжёлый и тяжёлый атопический дерматит у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия.

С клинической точки зрения большее значение имеет не селективность действия ингибиторов Янус-киназ как таковая, а её потенциальное влияние на эффективность препаратов этой группы. Хотя прямые сравнительные исследования ингибиторов Янус-киназ при РА не проводились, тем не менее, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) все они по эффективности достоверно превосходили плацебо, а частота ответа на лечение была сопоставимой. Спектр нежелательных явлений ингибиторов Янус-киназ также был сходным [7]. Однако, чтобы сравнить эффективность этих трёх препаратов у пациентов с РА, необходимо провести систематический обзор и метаанализ всех опубликованных РКИ.

Целью данного исследования — проведение систематического обзора и метаанализа по сравнению эффективности трёх ингибиторов Янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб при лечении ревматоидного артрита.

Материалы и методы / Materials and methods

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения релевантных РКИ, посвящённых изучению применения ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом.

Показание к применению препаратов сравнения: лечение взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (например, метотрексат).

Популяция пациентов: больные с ревматоидным артритом (согласно коду МКБ-10: M05, M06).

Популяция пациентов, на которых распространяются результаты данного исследования: больные старше 18 лет с активным ревматоидным артритом с умеренной или высокой активностью.

Препараты сравнения: в систематический обзор были включены три ингибитора Янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Режим дозирования препаратов сравнения:

- тофацитиниб (5 и 10 мг два раза в день);
- барицитиниб (2 и 4 мг один раз в день);
- упадацитиниб (15 и 30 мг один раз в день).

Выбор критериев эффективности (исходов).

В качестве критериев эффективности, демонстрирующих клиническую эффективность терапии РА, были взяты такие показатели как:

- доля пациентов, достигших ответа на противоревматическую терапию по критериям Американской коллегии ревматологии (*англ.* American College of Rheumatology; ACR): ACR20 — улучшение на $\geq 20\%$ [8];
- результаты по опроснику оценки состояния здоровья (качеству жизни) по индексу инвалидности (*англ.* Health Assessment Questionnaire — Disability Index; HAQ-DI), в котором баллы варьируются от 0 до 3, причём более высокие баллы указывают на большую инвалидность; для показателей HAQ-DI улучшение по сравнению с исходным уровнем на 0,22 или более определялось как минимальное клинически значимое различие [9, 10].

Систематический поиск и отбор релевантных РКИ производился с учётом определённых ранее показаний к применению препаратов сравнения и оцениваемых исходов согласно рекомендации «Предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализа» (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis; PRISMA) [11].

Два исследователя (Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.) независимо друг от друга проводили поиск, отбор и извлечение данных в двух библиографических базах данных: MEDLINE[®] [12] (через PubMed), Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL) [13] по состоянию на 01 сентября 2023 года на предмет наличия резюме по проведённым РКИ. Разногласия по выбору исследования были решены путём консенсуса.

Язык публикации не являлся критерием отбора найденных работ. Просматривали резюме всех имеющихся исследований, включая библиографии для других значимых публикаций (например, из систематических обзоров и метаанализов). Если одно и то же исследование было опубликовано в разных источниках и использовались примерно одинаковые данные, в анализе применяли только самые последние, крупные или полные РКИ и данные. Мы использовали только полнотекстовые версии научных публикаций, в то время как исследования, опубликованные исключительно в абстрактной форме, были исключены. Извлекаемую информацию заносили

в специально разработанную электронную базу данных в MS Excel.

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и невключения.

Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным ниже:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

Критерии включения:

- взрослые пациенты старше 18 лет,
- дизайн исследований: рандомизированные контролируемые клинические исследования,
- умеренная или высокая активность РА,
- длительность наблюдения в РКИ: до 24 месяцев,
- способ введения препаратов сравнения: пероральный приём,
- предшествующая терапия проводилась одним или несколькими БПВП,
- исследуемая терапия проводится тсБПВП: тофацитиниб либо барицитиниб, либо упадацитиниб;
- в анализ были включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения в РКИ (т. н. ИТТ-популяция (*англ.* intention-to-treat)).

Критерии невключения:

- дизайн исследований:
 - нерандомизированные проспективные клинические исследования,
 - исследования реальной клинической практики (*англ.* real-world studies; RWS),
 - ретроспективные когортные исследования,
 - обзоры литературы,
 - клинические исследования I фазы,
 - исследования фармакокинетики,
 - исследования биодоступности,
 - исследования биоэквивалентности,
 - исследования качества жизни,
 - изучение комплаентности,
 - превентивные исследования,
 - фармакоэкономические исследования,
 - исходы, сообщаемые пациентом (*англ.* patient-reported outcomes; PROs),
 - регистры болезней,
 - систематические обзоры,
 - метаанализы;
- клиническая стадия РА: очень ранняя стадия длительностью болезни <6 месяцев; ранняя стадия длительностью болезни 6 мес. — 1 год;
- активность РА: низкая активность.

Результаты / Results

По сформированному запросу было найдено 243 потенциально значимых статьи, соответствующих поисковому запросу, после дальнейшего анализа были отобраны и включены в систематический обзор и последующий метаанализ 20 РКИ (см. рис. 1).

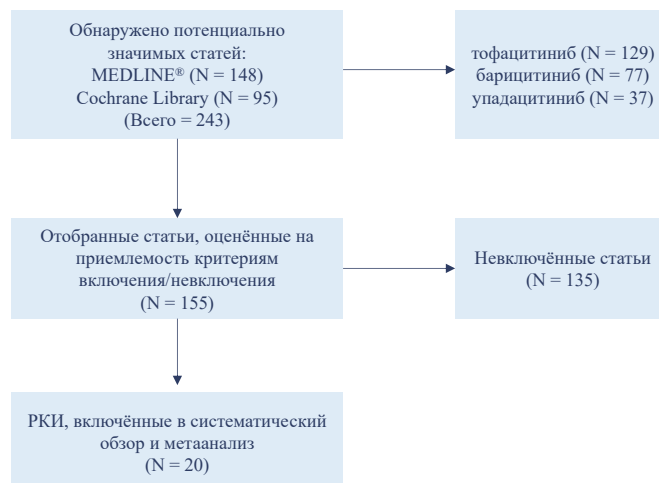


Рис. 1. Поэтапная схема отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ по рекомендации PRISMA [11]

Fig. 1. A step-by-step scheme for selecting studies for a systematic review and network meta-analysis on the recommendation of PRISMA [11]

В 20 РКИ приняли участие в общей сложности 8982 пациента. Характеристики включённых исследований обобщены в табл. 1. Диапазон продолжительности лечения в исследованиях, включённых в этот анализ, составлял от 4 до 24 недель. Из 20 исследований 12 были разработаны для исследования тофацитиниба; 5 — барицитиниба; и 3 — упадацитиниба. В трёх из 20-и исследований использовалась монотерапия в группах лечения [14–16], в то время как в остальных случаях использовалась комбинированная терапия обычными синтетическими болезнью модифицирующими противоревматическими препаратами (сБМПРП), такими как метотрексат или биологическими болезнью модифицирующими препаратами (бБМПРП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и блокаторы интерлейкина-6 (табл. 1).

В шести исследованиях тофацитиниба участвовали пациенты с неадекватным ответом на болезнью модифицирующие противоревматические препараты (БМПРП) [14, 15, 17–20], в 5 с неадекватным ответом на метотрексат [21–25] и в 1 с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО-α [29], и ещё одно включало пациентов с неадекватным контролем заболевания на

сБМПРП [30]. В двух исследованиях упацитиниба участвовали пациенты с неадекватным ответом на бБМПРП [31, 32] и в одном с неадекватным ответом на метотрексат [33].

Основные выводы по показателю эффективности ACR20 обобщены в табл. 2, а по индексу инвалидности HAQ-DI в табл. 3.

Таблица 1

Характеристика включённых в анализ клинических исследований

Table 1

Characteristics of the clinical trials included in the analysis

Автор, год [ссылка]	Длительность, недель	Количество пациентов, чел.	Препарат	Доза, мг
Kremer et al, 2009 [17]	6	126	Тофацитиниб	5 мг 2 р/д
Tanaka et al, 2011 [11]	12	81		5–10 мг 2 р/д
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	24	513		
Fleischmann et al, 2012 [14]	24	169		
Fleischmann et al, 2012 [15]	12	610		
Kremer et al, 2012 [23]	12	214		
Burmester et al, 2013 [26]	12	399		
Kremer et al, 2013 [18]	24	792		
van der Heijde et al, 2013 [24]	24	797		
Boyle et al, 2015 [25]	4	29		10 мг 2 р/д
Kremer et al, 2015 [20]	6	148		5–10 мг 2 р/д
Tanaka et al, 2015 [19]	12	157		
Keystone et al, 2015 [16]	12	202	Барицитиниб	2–4 мг р/д
Tanaka et al, 2016 [27]	12	97		
Genovese et al, 2016 [29]	24	527		4 мг р/д
Taylor et al, 2017 [28]	24	975		
Dougados et al, 2017 [30]	24	684	Упацитиниб	2–4 мг р/д
Burmester et al, 2018 [31]	12	661		15–30 мг р/д
Genovese et al, 2018 [32]	12	498		
Fleischmann et al, 2019 [33]	12	1302		15 мг р/д

Таблица 2

Результаты по показателю эффективности ACR20, стратифицированные по ингибиторам Янус-киназ

Table 2

ACR20 efficacy results stratified by Janus kinase inhibitors

Лекарственный препарат	Количество исследований	ОР	95% ДИ	I^2	
Все РКИ	19	2,03	1,87–2,20	54,5% *	высокая
Тофацитиниб 5 мг 2 р/день	10	2,16	1,81–2,58	52,2% *	
Тофацитиниб 10 мг 2 р/день	9	2,48	1,97–3,14	63,2% *	
Барицитиниб 2 мг 1 р/сут.	4	1,73	1,38–2,16	55,4% *	
Барицитиниб 4 мг 1 р/сут.	5	1,85	1,63–2,11	36,3%	средняя
Упацитиниб 15 мг 1 р/сут.	3	1,96	1,68–2,28	2,4%	низкая
Упацитиниб 30 мг 1 р/сут.	2	1,90	1,61–2,23	0%	

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ОР — относительный риск; I^2 — индекс гетерогенности; * — наличие статистической гетерогенности.

Notes: РКИ — randomized clinical trials; ОР — relative risk; I^2 — heterogeneity index; * — presence of statistical heterogeneity.

Таблица 3

Результаты по критериям качества жизни (оценка HAQ-DI), стратифицированные по ингибиторам Янус-киназ

Table 3

Results on quality of life criteria (HAQ-DI score), stratified by Janus kinase inhibitors

Лекарственный препарат	Количество исследований	ОР	95% ДИ	I ²	
Все РКИ	12	-0,31	— 0,34 — -0,28	0%	отсутствует
Тофацитиниб 5 мг 2 р/день	7	-0,30	— 0,36 — -0,24	0%	
Тофацитиниб 10 мг 2 р/день	6	-0,38	— 0,44 — -0,31	0%	
Барицитиниб 2 мг 1 р/сут.	2	-0,19	— 0,30 — -0,07	8,1%	низкая
Барицитиниб 4 мг 1 р/сут.	2	-0,26	— 0,37 — -0,15	0%	отсутствует
Упадацитиниб 15 мг 1 р/сут.	3	-0,32	— 0,37 — -0,26	0%	
Упадацитиниб 30 мг 1 р/сут.	2	-0,29	— 0,37 — -0,20	0%	

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ОР — относительный риск; I² — индекс гетерогенности.
Notes: РКИ — randomized clinical trials; ОР — relative risk; I² — heterogeneity index.

Оценка риска систематических ошибок / The risk of systematic errors

Для оценки методологического качества отобранных исследований мы использовали методику, разработанную ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России в Методических рекомендациях по проведению сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП [34], в которой в качестве обоснования для вынесения оценки используются сведения из вопросников для оценки методологического качества

исследований (выявляется риск возникновения систематической ошибки) в зависимости от их дизайна.

Риск возникновения систематической ошибки был низким для 20 исследований, включённых в метаанализ (табл. 4). Пациенты и медицинский персонал были «ослеплены» во всех клинических исследованиях; в четырёх из 20 исследований не описывался метод сокрытия рандомизационной последовательности [14, 17, 21, 23]; в четырёх из 20 исследований не описывалось «ослепление» лиц, оценивающих эффективность [18, 21, 23, 25].

Таблица 4

Оценка риска систематических ошибок

Table 4

The risk of systematic errors

Автор, год [ссылка]	Метод рандомизации	Сокрытие рандомизационной последовательности	«Ослепление» пациентов и медицинского персонала в процессе лечения	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность	Пропуски в данных об исходах	Представление результатов исследования	Другие источники систематических ошибок
Kremer et al, 2009 [17]	+	-	+	+	+	+	+
Tanaka et al, 2011 [21]	+	-	+	?	+	+	+
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2012 [14]	+	-	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2012 [15]	+	+	+	+	+	+	+
Kremer et al, 2012 [23]	+	-	+	?	+	+	+
Burmester et al, 2013 [26]	+	+	+	+	+	+	+

Автор, год [ссылка]	Метод рандомизации	Скрытие рандомизационной последовательности	«Ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность	Пропуски в данных об исходах	Представление результатов исследования	Другие источники систематических ошибок
Kremer et al, 2013 [18]	+	+	+	?	+	+	+
van der Heijde et al, 2013 [24]	+	+	+	+	+	+	+
Boyle et al, 2015 [25]	+	+	+	?	+	+	+
Tanaka et al, 2015 [19]	+	+	+	+	+	+	+
Kremer et al, 2015 [20]	+	+	+	+	+	+	+
Keystone et al, 2015 [16]	+	+	+	+	+	+	+
Tanaka et al, 2016 [27]	+	+	+	+	+	+	+
Genovese et al, 2016 [29]	+	+	+	+	+	+	+
Taylor et al, 2017 [28]	+	+	+	+	+	+	+
Dougados et al, 2017 [30]	+	+	+	+	+	+	+
Burmester et al, 2018 [31]	+	+	+	+	+	+	+
Genovese et al, 2018 [32]	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2019 [33]	+	+	+	+	+	+	+
Примечания: + — низкий риск ошибки; — — высокий риск ошибки; ? — неопределённый риск ошибки. Notes: + — low risk of error; — — high risk of error; ? — uncertain risk of error.							

Уровень доказательности данных и методологическое качество / The level of evidence of the data and methodological quality

Далее мы оценили уровень доказательности данных и методологическое качество отобранных РКИ, в зависимости от их дизайна и риска систематических ошибок (СО) [35].

Уровень доказательности IIa (высокое методологическое качество) присваивается при низком риске всех СО или неопределённом риске одной (любой) СО; уровень IIb (удовлетворительное методологическое качество) — при неопределённом риске двух и более СО; уровень IIc (низкое методологическое качество) — при высоком риске одной и более СО. Результаты оценки методологического качества и уровня доказательности отобранных РКИ показаны в табл. 5: исследования *тофацитиниба* имели как высокое, так и низкое методологическое качество; *барицитиниба* и *упадацитиниба* — высокое; по уровню доказательности: *тофацитиниб* — от IIa до IIc, *барицитиниб* и *упадацитиниб* — IIa.

Сравнительная оценка эффективности по показателю эффективности ACR20 / Comparative evaluation of the effectiveness of the ACR20 performance indicator

Для оценки эффективности использовались показатели ответа на основе критериев эффективности по показателю ACR20.

Объединённый анализ показал, что лечение было связано со значительно более высокой частотой ответа по ACR20 (относительный риск (ОР) 2,03; 95% ДИ 1,87–2,20; $p<0,001$) (см. рис. 2).

Среди всех групп лечения частота ответа, определённая по ACR20, была наибольшей при приёме тофацитиниба в дозе 10 мг 2 р/день (ОР 2,48; 95% ДИ 1,97–3,14; $p<0,001$), затем тофацитиниба в дозе 5 мг 2 р/день (ОР 2,16; 95% ДИ 1,81–2,58; $p<0,001$).

Общая эффективность тофацитиниба по оценке ACR20 была выше, чем у барицитиниба и упадацитиниба:

- ОР 2,16 и 2,48 для тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг по сравнению с ОР 1,73 и 1,85 для барицитиниба в дозе 2 мг и 4 мг;

Таблица 5

Методологическое качество и уровень доказательности включённых в систематический обзор исследований

Table 5

Methodological quality and level of evidence of the studies included in the systematic review

Автор, год [ссылка]	Методологическое качество	Уровень доказательности
Тофацитиниб		
Kremer et al, 2009 [17]	Низкое	IIc
Tanaka et al, 2011 [21]		
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	Высокое	IIa
Fleischmann et al, 2012 [14]	Низкое	IIc
Fleischmann et al, 2012 [15]	Высокое	IIa
Kremer et al, 2012 [23]	Низкое	IIc
Burmester et al, 2013 [26]	Высокое	IIa
Kremer et al, 2013 [18]		
van der Heijde et al, 2013 [24]		
Boyle et al, 2015 [25]		
Tanaka et al, 2015 [19]		
Kremer et al, 2015 [20]		
Барицитиниб		
Keystone et al, 2015 [16]	Высокое	IIa
Tanaka et al, 2016 [27]		
Genovese et al, 2016 [29]		
Taylor et al, 2017 [28]		
Dougados et al, 2017 [30]		
Упадацитиниб		
Burmester et al, 2018 [31]	Высокое	IIa
Genovese et al, 2018 [32]		
Fleischmann et al, 2019 [33]		

- ОР 1,96 и 1,90 для упацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг, соответственно.

В целом, все ингибиторы Янус-киназ продемонстрировали эффективность в снижении активности заболевания.

Сравнительная оценка показателей качества жизни по индексу инвалидности HAQ-DI / Comparative assessment of quality of life indicators according to the HAQ-DI disability index

Что касается показателя HAQ-DI, общий объединённый анализ показал, что во всех группах лечения наблюдалось значительное снижение индекса HAQ-DI по сравнению с плацебо (средняя разница –0,31;

95% ДИ –0,34 — –0,28; $p<0,001$) — гетерогенность отсутствует ($I^2=0\%$; $p=0,633$) (см. рис. 3).

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 р/день был связан с наиболее статистически значимым улучшением индекса HAQ-DI по сравнению с плацебо (средняя разница –0,38; 95% ДИ –0,44 — –0,31; $p<0,001$), за которым следовал упацитиниб в дозе 15 мг в день (средняя разница –0,32; 95% ДИ –0,37 — –0,26; $p<0,001$) — гетерогенность отсутствует ($I^2=0\%$; $p=0,50$). Барицитиниб в дозе 4 мг в день влиял на индекс HAQ-DI больше, чем в дозе 2 мг в день (средняя разница –0,26 против –0,19); при приёме упацитиниба в дозе 30 мг в день против 15 мг (средняя разница –0,29 против –0,32) эффект от дозы не был очевиден.

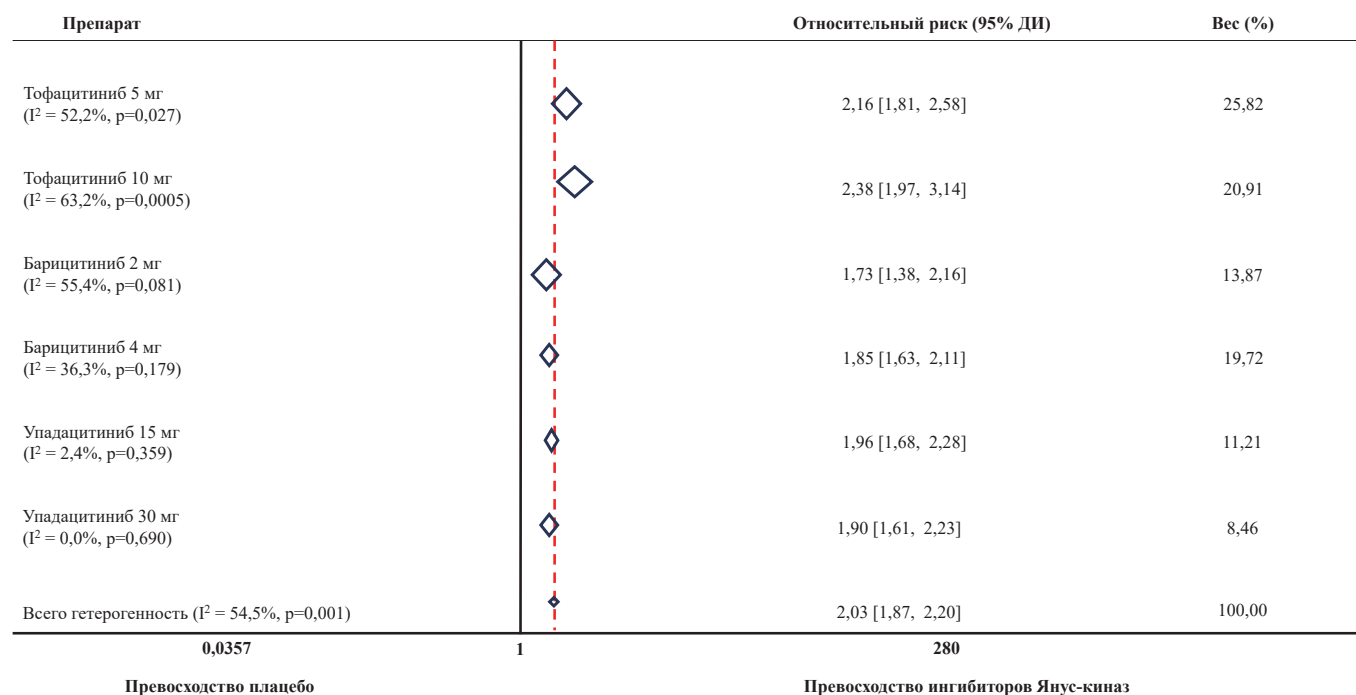


Рис. 2. Форест-диаграмма результатов данных объединённой выборки, полученных в рандомизированных клинических исследованиях тофациитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с плацебо по показателю ACR20 в модели со случайным эффектом

Fig. 2. Forest diagram of the results of the combined sample data obtained in randomized clinical trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib compared with placebo in terms of ACR20 in a random effect model

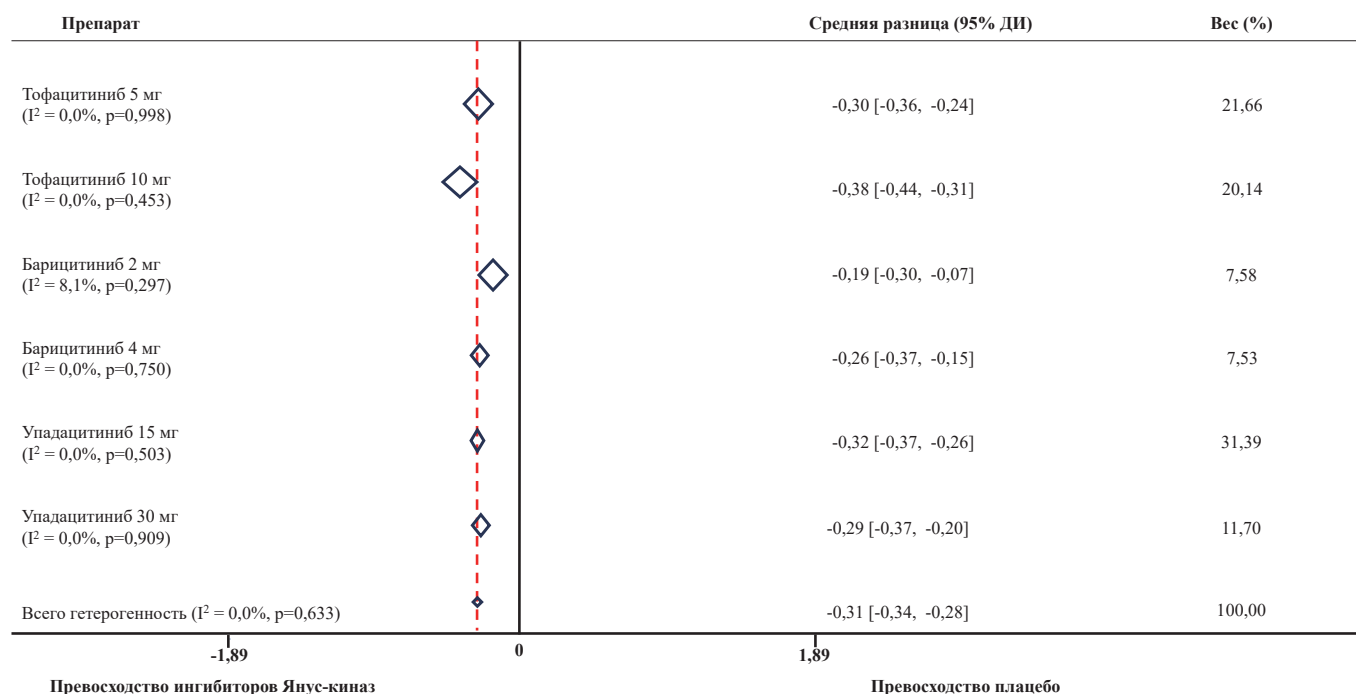


Рис. 3. Форест-диаграмма результатов данных объединённой выборки, полученных в рандомизированных клинических исследованиях тофациитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с плацебо по индексу HAQ-DI в модели со случайным эффектом

Fig. 3. Forest diagram of the results of the combined sample data obtained in randomized clinical trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib compared with placebo according to the HAQ-DI index in a random effect model

Обсуждение / Discussion

В этом систематическом обзоре и метаанализе сравнивались безопасность тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба у пациентов с РА. Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в настоящее время одобрены в РФ для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат).

Во всех группах лечения был достигнут больший контроль заболевания по сравнению с плацебо, а также достигнута минимальная клинически значимая разница по шкале HAQ-DI.

У нашего исследования есть несколько ограничений. Было проведено меньше исследований с применением барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с тофацитинибом, что может вызвать некоторый уровень неопределённости в оценках истинных эффектов, особенно для упадацитиниба. Хотя в нескольких исследованиях многие аспекты общего дизайна совпадали, также наблюдалась существенная неоднородность, особенно в плане исследования, продолжительности наблюдения и лечения. Ещё одно ограничение связано со значительной неоднородностью, отмеченной в исследованиях по оценке ACR20. Для учёта этого использовалась модель случайных эффектов, но коррекция носит лишь частичный характер, и возможные источники гетерогенности могут включать различные критерии включения участников и определяемые различия в исследуемых группах населения. Наконец, хотя назначение плацебо в большинстве исследований осуществлялось на время исследования, в некоторых исследованиях подгруппа или все пациенты, получавшие плацебо, переключались на группы лечения, чтобы решить этические проблемы, связанные с продолжением лечения плацебо у пациентов с активным заболеванием. Следовательно, мы могли включить только краткосрочные данные для сравнения лечения с плацебо.

Заключение / Conclusion

Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб улучшают контроль заболевания РА, а также качество жизни больных.

Наиболее эффективные препараты по критерию ACR20 (проранжированные по убыванию эффективности):

1. тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (ОР = 2,48);
2. упадацитиниб 15 мг 1 раз в день (ОР = 1,96);

3. барицитиниб 4 мг 1 раз в день (ОР = 1,85).

Наиболее эффективные препараты по показателю HAQ-DI (проранжированные по убыванию полезности):

1. тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (средняя разница –0,38);
2. упадацитиниб 15 мг 1 раз в день (средняя разница –0,32);
3. барицитиниб 4 мг 1 раз в день (средняя разница –0,26).

Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нет опубликованных исследований, изучающих относительную эффективность различных ингибиторов Янус-киназ в прямых сравнительных исследованиях.

Для принятия дальнейших решений необходимы сравнительные клинические исследования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба в условиях реальной клинической практики, которые будут важны для последующего определения сравнительной эффективности этих препаратов при лечении РА, а также для определения их сравнительной клинико-экономической эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. — разработка Плана проведения систематического обзора, методологии метаанализа, поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Cheberda AE, Belousov DYU — development of the Systematic Review Plan, meta-analysis methodology, search for publications and systematic review, analysis and interpretation of the results, writing the text, editing, and final approval of the manuscript.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

Список литературы / References

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In the book: Rheumatology. National leadership. Ed. by EL Nasonov, VA Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 22;388(10055):2023–2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Cutolo M, Kitis GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:479–488.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529. Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. The general morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical materials, part IV, Moscow. 2018
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.10.2023). The State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (date of application: 01.10.2023).
- Новиков П.И., Шевцова Т.П., Шеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60. Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1478–87. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7.
- Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):557–60.
- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Режим доступа: <http://prisma-statement.org/>.
- Библиографическая база MEDLINE®. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. MEDLINE® bibliographic database. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Кокрейновский регистр контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>. Cochrane Register of Controlled Trials (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Access mode: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
- Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):617–29. doi: 10.1002/art.33383.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
- Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):333–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895–905. doi: 10.1002/art.24567. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1487.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253–61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):514–21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875.
- Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 6;17(1):95. doi: 10.1186/s13075-015-0612-7.
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1150–8. doi: 10.1002/acr.20494.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):293.
- Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):970–81. doi: 10.1002/art.33419.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559–70. doi: 10.1002/art.37816.
- Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451–60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
- Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):504–11. doi: 10.3899/jrheum.150613. Epub 2016 Feb 1. Erratum in: *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):998.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243–52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634.
- Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503–2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.
- Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513–2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.

32. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032.
33. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Metodicheskie rekomendacii po ocenke sravnitel'noj klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23.12.2016 № 145-od. (In Russ.).
34. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23.12.2016 № 145-od. (In Russ.).

Экономические аспекты расширения программы льготного лекарственного обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями средствами эффективного контроля гиперхолестеринемии

© Обухова О. В.¹, Богомазова А. С.¹, Мешков А. Н.², Ежов М. В.³

¹ — ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Федеральная программа льготного лекарственного обеспечения в кардиологии показывает свою эффективность. Вместе с тем существенной проблемой остаётся гиперхолестеринемия (ГХС) у пациентов, у которых высокодозная статинотерапия не обеспечивает целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Решение проблемы лежит в плоскости назначения липидснижающих препаратов иного механизма действия, например, ингибиторов фермента PCSK9. Для рекомендации включения таких препаратов в программу необходимо не только наличие доказательств их жизнеспасающего эффекта, но и экономической целесообразности применения. **Цель:** Определение экономической целесообразности включения препарата алирокумаб (МНН) в федеральную программу льготного лекарственного обеспечения для пациентов, перенёсших острое коронарное событие, получающих статины и имеющих уровень ХС ЛНП 5,0 ммоль/л и выше. **Материалы и методы.** Применено моделирование в целевой группе из 3029 пациентов трудоспособного возраста, перенёсших ОКС в течение предшествующих 12 месяцев с тяжёлой, в том числе семейной, ГХС, с ХС ЛНП 5,0 ммоль/л и выше, получающих статины с учётом ранее определённых исходов при применении алирокумаба + статины в течение 5 лет. Определены прямые медицинские и немедицинские расходы, а также косвенные затраты. Применён анализ «затраты-эффективность» с позиции результативности лечения (влияния на смертность, временную утрату трудоспособности (ВУТ), инвалидизацию) и прямых расходов здравоохранения (льготное лекарственное обеспечение и диспансерное наблюдение на амбулаторном этапе, специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара). Сравнивались две технологии здравоохранения: статинотерапия и применение алирокумаба + статины. В расчётах, применённых по отечественным методикам, использованы стоимость медикаментозного лечения, ВУТ, госпитализаций, потери ВВП и другие параметры. **Результаты.** Моделирование показало снижение смертности, заболеваемости и инвалидизации при применении алирокумаба уже в первый год. Экономический эффект применения алирокумаба от снижения ВУТ в 1-й год — 304,5 млн руб., во 2-й — 301,5 млн руб., в 3-й — 321,1 млн руб., в 4-й — 333,1 млн руб. Расчётный размер предотвращённых потерь ВВП от смертности в целевой группе за 4 года в случае применения алирокумаба составил 1260,2 млн руб. Ежегодный размер предотвратимых потерь ВВП от смертности в целевой группе в случае применения алирокумаба составляет 27–30%. Ежегодная среднегодовая экономия в расчёте на каждого пациента в случае применения алирокумаба составляет от 7 до 17%. Наибольшее влияние на снижение потерь от инвалидизации и смертности лиц целевой группы отмечается в возрастной группе лиц 40–59 лет. Только для данной группы в случае применения алирокумаба можно сократить потери от инвалидизации и смертности на 159,2 млн руб. за год (83% от общего экономического эффекта). Начиная с 4-го года применения алирокумаба возможно получение положительного экономического эффекта в части затрат на госпитализацию. **Заключение.** При включении препарата алирокумаб в программу льготного лекарственного обеспечения в кардиологии доля расходов на закупку препарата для пациентов целевой группы может составить всего 0,01%. В то же время экономический эффект от включения только в первый год составит не менее 393,4 млн руб. бюджетных средств. Общий размер предотвратимых потерь за счёт применения препарата алирокумаб может составить 1638 млн руб. за 4 года.

Ключевые слова: фармакоэкономика; алирокумаб; гиперхолестеринемия

Для цитирования: Обухова О. В., Богомазова А. С., Мешков А. Н., Ежов М. В. Экономические аспекты расширения программы льготного лекарственного обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями средствами эффективного контроля гиперхолестеринемии. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):108–119. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-108-119>

Поступила: 20.11.2023. **В доработанном виде:** 07.12.2023. **Принята к печати:** 20.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Economic aspects of the cardiology program expansion of additional drugs provision by effective lipidlowering drugs for hypercholesterolemia control

© Olga V. Obukhova¹, Anna S. Bogomazova¹, Alexey N. Meshkov², Marat V. Ezhov³

¹ — FSBI “Russian research institute for health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² — FSBI “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ — FSBI “National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. The federal program of preferential drug provision in cardiology shows its effectiveness. However, hypercholesterolemia (HCH) remains a significant problem in patients in whom high-dose statin therapy does not provide the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol). The solution to the problem lies in the plane of prescribing lipid-lowering drugs of a different mechanism of action, for example, inhibitors of the PCSK9 enzyme. To recommend the inclusion of such kind drugs in the program, it is necessary not only to have evidence of their life-saving effect, but also the economic feasibility of their use. **Aim:** to evaluate the economic efficacy of alirocumab (INN) including in the federal program for patients who have suffered an acute coronary event, are receiving statins and have an LDL CH level of 5.0 mmol/l and higher. **Materials and methods.** Modeling was applied in a target group of 3029 patients of working age who had undergone ACS during the previous 12 months with severe, including familial, HCH, with LDL cholesterol 5.0 mmol/l and higher, receiving statins taking into account previously determined outcomes when using alirocumab + statins for 5 years. Direct medical and non-medical costs, as well as indirect costs, are identified. The cost-effectiveness analysis was applied from the point of view of the effectiveness of treatment (effects on mortality, temporary disability, disability) and direct health care costs (additional drug provision and outpatient follow-up, specialized, including high-tech, medical care in a 24-hour hospital). Two healthcare technologies were compared: statin therapy and use of alirocumab + statins. The calculations used according to domestic methods used the cost of medical treatment, temporary disability, hospitalizations, loss of GDP and other parameters. **Results.** Modeling has shown a decrease in mortality, morbidity and disability when using alirocumab in even the first year of use. The economic effect of alirocumab from a decrease in temporary disability in the 1st year is 304.5 mln rub., in the 2nd — 301.5 mln rub., in the 3rd — 321.1 mln rub., in the 4th — 333.1 mln rub. The estimated amount of prevented GDP losses from mortality in the target group for 4 years in the case of alirocumab use amounted to 1,260.2 mln rub. The annual amount of avoidable GDP losses from mortality in the target group in the case of alirocumab is 27–30%. The annual average savings per patient in the case of alirocumab use are from 7 to 17%. The greatest impact on reducing losses from disability and mortality of the target group is noted in the group of people aged 40–59 years. Only for this group, if alirocumab is used, it is possible to reduce losses from disability and mortality by 159.2 million rubles per year (83% of the total economic effect). Starting from the 4th year of alirocumab use, it is possible to obtain a positive economic effect in terms of hospitalization costs. **Conclusion.** When alirocumab is included in the program of additional drug provision in cardiology, the share of costs for the purchase of alirocumab for the target group may be only 0.01%. At the same time, the economic effect of inclusion in the first year alone will amount to at least 393.4 million rubles of budget funds. The total amount of avoidable losses due to the alirocumab usage may amount to 1,638 million rubles over 4 years.

Keywords: pharmacoeconomics; alirocumab; hypercholesterolemia

For citation: Obukhova OV, Bogomazova AS, Meshkov AN, Ezhov MV. Economic aspects of the cardiology program expansion of additional drugs provision by effective lipidlowering drugs for hypercholesterolemia control. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(4):108–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-108-119>

Received: 20.11.2023. **Revision received:** 07.12.2023. **Accepted:** 20.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

В последние годы в нашей стране особое внимание уделяется снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у тех пациентов, которые уже перенесли сердечно-сосудистое

событие и нуждаются в длительном поддерживающем лечении. С этой целью принята специальная программа льготного лекарственного обеспечения в кардиологии, позволяющая охватить пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, ишемический ин-

сульт, реваскуляризацию миокарда и другие жизнеугрожающие состояния [1]. Гиперхолестеринемия (ГХС) постоянно сопровождает большинство ССЗ [2]. Однако среди препаратов, утверждённых в перечне для реализации этой программы, из средств, коррелирующих ГХС, в том числе опасную, имеются только симвастатин и аторвастатин. Современные зарубежные и российские клинические рекомендации определяют как целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с высоким уровнем риска ниже 1,8 ммоль/л, у пациентов с очень высоким риском — ниже 1,4 ммоль/л и ниже 1,0 ммоль/л у пациентов с экстремально высоким риском [3, 4]. Но у части пациентов всё же не удаётся достигнуть необходимых целевых уровней ХС ЛНП, даже несмотря на высокодозную терапию статинами, в том числе и при наследственной ГХС [5]. В связи с этим имеется необходимость интенсификации липидснижающей терапии за счёт добавления в вышеупомянутую программу лекарственных препаратов с иным механизмом действия, имеющих определённые дополнительные клинические преимущества по сравнению со статинами.

Относительно новой группой являются ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9), в частности, алирокумаб и эволокумаб. PCSK9 — это белок, при высокой активности которого снижается экспрессия рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов, что в свою очередь приводит к повышению уровня ХС ЛНП в крови. Соответственно, ингибируя PCSK9, алирокумаб и эволокумаб снижают уровень ХС ЛНП в крови [6]. В клинических исследованиях для данной группы препаратов была доказана их эффективность не только по коррекции ГХС, но и по снижению риска развития серьёзных сердечно-сосудистых событий [7]. Так, в исследовании алирокумаба ODYSSEY OUTCOMES с критериями включения, максимально близкими к таковым, по которым в федеральной программе предоставляется возможность получения льготных препаратов, были недавно (менее 12 месяцев назад) перенесённый острый коронарный синдром (ОКС), т.е. инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, и уровень ХС ЛНП выше 1,8 ммоль/л, несмотря на высокоинтенсивную или максимально переносимую терапию статинами [8].

Опираясь на данные этого исследования, отечественные учёные с помощью моделирования определили группу пациентов трудоспособного возраста из федеральной кардиопрограммы, наиболее уязвимых с точки зрения неблагоприятного прогноза без интенсификации липидснижающей терапии [9]. Это больные, перенёсшие сердечно-сосудистое событие

в течение предшествующих 12 месяцев, имеющие ХС ЛНП 5,0 ммоль/л и выше, не контролируемый статинами. В этой работе был сделан вывод о том, что включение алирокумаба в программу позволит значительно сократить смертность в этой группе больных и предотвратить развитие серьёзных нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, что также позволит снизить нагрузку на специализированные стационары, и к тому же предотвратить выход пациентов на инвалидность. В то же время авторы подчеркивали необходимость дальнейшего изучения расширения программы с внедрением в неё алирокумаба с точки зрения экономических выгод такого шага.

Поэтому **целью** данного исследования было определение экономической целесообразности включения препарата алирокумаб в федеральную программу льготного лекарственного обеспечения для пациентов, перенёсших острое коронарное событие, получающих статины и имеющих уровень ХС ЛНП 5,0 ммоль/л и выше.

Материалы и методы / Materials and methods

Применено моделирование в целевой группе из 3029 пациентов трудоспособного возраста, перенёсших ОКС в течение предшествующих 12 месяцев с тяжёлой, в том числе семейной, гиперхолестеринемией, с ХС ЛНП 5,0 ммоль/л и выше, получающих статины (далее — целевая группа) с учётом ранее определённых исходов при применении алирокумаба + статины в течение 5 лет [9]. В целевой группе представлены пациенты с нестабильной стенокардией (НС), острым и повторным инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом (ИИ), а также после реваскуляризации миокарда. Для оценки затрат на лекарственную терапию использовалась зарегистрированная цена за упаковку алирокумаба — 29260 руб. (с НДС 10%) [10] при условии применения препарата по 150 мг каждые 2 недели или 300 мг один раз в 4 недели [11], при этом годовая стоимость его составила 351 120 руб. на 1 пациента. Значение затрат на лекарственную терапию приведено на 4-х летний период моделирования.

Применение новой медицинской технологии, включая эффективные лекарственные препараты, позволяет достичь следующих экономических эффектов:

- сохранение возможности полноценного производства валового внутреннего продукта (ВВП) за счёт снижения инвалидизации, заболеваемости среди работающего населения;
- сохранение трудовых ресурсов, выбывающих из состава рабочей силы по причине смертности;

- снижение дефицита трудовых ресурсов в связи с заболеваемостью, инвалидизацией работающего населения;
- рост производства ВВП ввиду сокращения периода временной утраты трудоспособности;
- сокращение прямых затрат на лечение пациентов;
- рост доступности медицинской помощи при сокращении времени пребывания пациентов в стационарных условиях, развитии стационарозамещающих технологий и др.

Оценка экономического эффекта от потенциального расширения программы лекарственного обеспечения целевой группы пациентов за счёт включения в неё алирокумаба включала в себя как прямые медицинские и немедицинские расходы, так и не прямые (косвенные) затраты [12, 13].

Для расчёта стоимостных показателей использовались данные Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год (далее ПГГ) [14], данные Группировщика клинко-статистических групп (далее — КСГ) на 2023 год [15]. Для оценки полученных результатов в горизонте времени 4-х лет к финансовым показателям применялись данные прогноза социально-экономического развития Российской Федерации на 2024–2027 годы, рассчитанные Минэкономразвития Российской Федерации¹.

Применён анализ «затраты-эффективность», при котором эффективность технологии с применением

препарата алирокумаб оценивалась с позиции результативности лечения (влияния на смертность, временную утрату трудоспособности, инвалидизацию) и прямых расходов системы здравоохранения (льготное лекарственное обеспечение и диспансерное наблюдение на амбулаторном этапе, специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара).

В работе при моделировании применён метод сравнительного анализа двух медицинских технологий:

1. в условиях традиционного лечения с использованием статинов;
2. при применении для терапии препарата алирокумаб вместе со статинами.

При оценке не прямых расходов производились расчёты экономических потерь от преждевременной смертности, заболеваемости и инвалидизации целевой группы пациентов в соответствии с Методикой оценки экономических потерь от данных факторов [16].

Основным эффектом от сокращения первичной инвалидизации пациентами является сохранение нормального (несокращённого) режима работы и полной занятости граждан. Фактором, влияющим на размер потерь от инвалидизации целевой группы, является риск первичной инвалидизации в целевой группе ($P_{инв}^d$).

Расчёт экономических потерь от инвалидизации целевой группы осуществлялся по формуле (1):

$$УВИ_d = \frac{ВВП^{РФ}}{\sum_x ЧЗ_x^{РФ}} \times \sum_x \left(\left[\frac{ЧИ_x^{РФ}}{\sum_x ЧИ_x^{РФ}} \times ЦГ^d \times \frac{P_{инв}^d}{100} \right] \times \left[\frac{ЧЗ_x^{РФ}}{ЧН_x^{РФ}} - \frac{ЧЗИ^{РФ}}{ЧИ^{РФ}} \times 0,9 \right] \right) \quad (1)$$

где: $УВИ_d$ — упущенная выгода в производстве ВВП (объём недопроизведённого ВВП) в результате инвалидности лиц в целевой группе (d);

$ВВП^{РФ}$ — валовой внутренний продукт Российской Федерации;

$ЧЗ_x^{РФ}$ — численность занятых в возрасте (x) в Российской Федерации;

$ЧИ_x^{РФ}$ — численность инвалидов в возрасте (x) в Российской Федерации;

$ЧН_x^{РФ}$ — численность населения в возрасте (x) в Российской Федерации;

$ЦГ^d$ — целевая группа (d) получателей препарата, чел.;

$P_{инв}^d$ — риск первичной инвалидизации в целевой группе (d), %;

$ЧИ^{РФ}$ — численность инвалидов в Российской Федерации;

$ЧЗИ^{РФ}$ — численность инвалидов, занятых в экономике в Российской Федерации;

0,9 — поправочный коэффициент для учёта сокращённого рабочего времени увеличенной продолжительности отпуска инвалидов.

¹ https://www.economy.gov.ru/material/directions/makroec/prognozy_socialno_ekonomicheskogo_razvitiya/prognoz_socialno_ekonomicheskogo_razvitiya_rf_na_2024_god_i_na_planovyy_period_2025_i_2026_godov.html

Оценка экономического ущерба за счёт снижения выбытия лиц из состава рабочей силы по причине смертности выражена в возможности производства ВВП в возрасте экономической активности.

Фактором, влияющим на размер потерь от смертности целевой группы, является риск смерти в целевой группе (P_{cm}^d). Расчёт производится по следующей формуле (2):

$$УВС_d = \sum_x \left(\frac{ЧУ_x^{PФ}}{\sum_x ЧУ_x^{PФ}} \times ЦГ^d \times \frac{P_{cm}^d}{100} \times \frac{ВВП^{PФ}}{\sum_x ЧЗ_x^{PФ}} \times \frac{ЧЗ_x^{PФ}}{ЧН_x^{PФ}} \times (0,5 + p_x) \right) \quad (2)$$

где: $УВС_d$ — упущенная выгода в производстве ВВП (объём недопроизведённого ВВП) в результате смертности лиц в целевой группе лиц (d) в Российской Федерации в отчётном году с учётом вероятности дожития и уровня занятости в результате смертности лиц;

$ЧУ_x^{PФ}$ — число умерших в возрасте (x) в Российской Федерации, чел.;

$ЦГ^d$ — целевая группа (d) получателей препарата, чел.;

P_{cm}^d — риск возникновения смерти в целевой группе (d), %;

$ВВП^{PФ}$ — валовой внутренний продукт Российской Федерации;

$ЧЗ_x^{PФ}$ — численность занятых в возрасте (x) в Российской Федерации;

$ЧН_x^{PФ}$ — численность населения в возрасте (x) в Российской Федерации;

0,5 — коэффициент, учитывающий распределение времени смертей в течение года;

p_x — вероятность дожития от возраста (x) до возраста окончания экономической активности (до 72 лет).

Экономический эффект от сохранения производства ВВП выражается сокращением заболеваемости работающих граждан.

Фактором, влияющим на размер потерь от заболеваемости целевой группы, является частота госпитализаций в целевой группе ($ЧГ_m^d$)

Расчёт экономического эффекта от сохранения производства ВВП за счёт сокращения заболеваемости работающих граждан производится по следующей формуле (3):

$$УВЗ_d = \frac{ВВП^{PФ}}{365 \times ЧЗ^{PФ}} \times \sum_m (\bar{T}_m^d \times ЧГ_m^d) \quad (3)$$

где: $УВЗ_d$ — упущенная выгода в производстве ВВП (объём недопроизведённого ВВП) вследствие заболеваемости лиц по причине нетрудоспособности (m) в целевой группе лиц (d) в Российской Федерации;

$ВВП^{PФ}$ — валовой внутренний продукт в Российской Федерации;

$ЧЗ^{PФ}$ — численность занятых в Российской Федерации;

$\bar{T}_m^d$ — средняя длительность госпитализации по причине нетрудоспособности (m) в целевой группе лиц (d), дни;

$ЧГ_m^d$ — число госпитализаций в год по причине нетрудоспособности (m) в целевой группе лиц (d), ед.

Исходные данные для выполнения расчётов по формулам, представленным выше, приведены в табл. 1.

Исходные данные и источники информации для расчётов не прямых затрат

Таблица 1

Table 1

Source data and sources of information for indirect cost calculations

Показатель / Parameter	Источник информации / Source
Валовой внутренний продукт Российской Федерации, млрд руб. 2022 г.	Данные Росстата, https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts , Темп роста ВВП на 2023 г. 2,8
Численность населения соответствующей возрастной группе, тыс. чел.	Данные Росстата https://rosstat.gov.ru/folder/12781

Показатель / Parameter	Источник информации / Source
Численность занятых в Российской Федерации, тыс. чел.	Данные Росстата, https://rosstat.gov.ru/labour_force
Численность занятых соответствующей возрастной группе, тыс. чел.	Данные Росстата, https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b21_36/Main.htm
Число умерших в соответствующей возрастной группе по причине смерти, соответствующей заболеваниям целевой группы пациентов	Результаты моделирования
Вероятность дожития соответствующей возрастной группы до возраста	Результаты моделирования (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава)
Численность инвалидов в соответствующей возрастной группе по группе инвалидности, соответствующей заболеваниям целевой группы пациентов	Результаты моделирования
Численность инвалидов в соответствующей возрастной группе, тыс. чел.	Данные Росстата https://rosstat.gov.ru/folder/13964
Численность инвалидов, занятых в экономике, группы инвалидности соответствующей заболеваниям целевой группы пациентов, тыс. чел.	Расчётные данные на основании долевого соотношения численности занятых инвалидов в общем количестве инвалидов по соответствующей возрастной группе
Численность инвалидов, занятых в экономике, тыс. чел.	Данные Росстата https://rosstat.gov.ru/folder/13964
Средняя длительность госпитализации по причине нетрудоспособности (m) в целевой группе лиц (d), дни	Расчётные данные на основании результатов моделирования, данных о количестве госпитализаций по каждому заболеванию, включенному в целевую группу и средней длительности лечения пациента в связи с заболеванием на основании данных официальной статистики по каждому заболеванию (ф. 30)
Число госпитализаций в год по причине нетрудоспособности (m) в целевой группе лиц (d)	Данные о количестве госпитализаций по каждому заболеванию, включенному в целевую группу на основании данных официальной статистики по каждому заболеванию (ф. 30)

Результаты / Results

На основании данных, изложенных в клинических рекомендациях по заболеваниям, определённых для целевой группы², было установлено, что смертность от ССЗ уже в первый год после установления диагноза составляет порядка 18–30%, инвалидизации подлежат порядка 60–75% от заболевших, более 80% пациентов целевой группы подвергались госпитализации.

В таблице 2 представлены данные о структуре пациентов целевой группы по заболеваниям, включённым в исследование.

Средневзвешенная длительность 1 госпитализации, рассчитанная с учётом распределения па-

циентов целевой группы по диагнозам, составила 55,03 дня.

Распределение пациентов целевой группы по заболеваниям, включённым в исследование, считалось структурным методом на основании данных о количестве случаев заболеваний, включённых в исследование, по данным формы ФФСН № 14.

Моделирование показало снижение смертности, заболеваемости и инвалидности в целевой группе пациентов при применении алирокумаба (моделирование по [9] (табл. 3).

Результаты расчёта экономических потерь в связи со смертностью, инвалидизацией, заболеваемостью в целевой группе пациентов представлены в табл. 4.

² <https://cr.minzdrav.gov.ru/rubricator>

Таблица 2

Данные о распределении числа пациентов целевой группы по диагнозам

Table 2

Data of patients in the target group distribution by diagnosis

Диагноз / Nosology	Распределение пациентов целевой группы по заболеваниям, n Distribution by diagnose, n	Частота госпитализаций в год/пациент ³ Frequency of hospitalizations per year per 1 patient	Средняя длительность 1 госпитализации, дней Average duration of one hospitalization, days
Нестабильная стенокардия	1553	1,60	14
Острый инфаркт миокарда	1061	1,40	70
Повторный инфаркт миокарда	160	1,50	70
Ишемический инсульт	40	1,55	75
Итого	3029		

Таблица 3

Результаты моделирования показателей смертности, инвалидизации, заболеваемости в целевой группе

Table 3

Modelling results of mortality, disability and morbidity in the target group

Показатель / Parameter	1-й год / 1-st year	2-й год / 2-d year	3-й год / 3-d year	4-й год / 4-th year
Смертность, чел. / Mortality, patients				
Терапия статинами	757	1046	1424	1911
Терапия алирокумаб + статины	541	748	1036	1389
Снижение смертности (частота)	0,29	0,29	0,27	0,27
Инвалидность, чел. / Disability, patients				
Терапия статинами	1817	1652	1520	1355
Терапия алирокумаб + статины	1508	1411	1338	1231
Снижение инвалидности (частота)	0,17	0,15	0,12	0,09
Госпитализации, случаев / Hospitalizations, cases				
Терапия статинами	2423	2221	2014	1806
Количество дней временной утраты трудоспособности	133341	122229	110800	99371
Терапия алирокумаб + статины	2011	1897	1720	1640
Снижение госпитализации (частота)	0,17	0,15	0,15	0,09
Количество дней временной утраты трудоспособности	110673	104410	94648	90268

³ Эмпирические данные ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России по закрытым источникам информации. В расчётах также была учтена вероятность необходимости реваскуляризации миокарда пациентам целевой группы и время нахождения пациента в специализированном стационаре связи с проведением данной медицинской манипуляции

Таблица 4

Результаты расчёта экономических потерь в связи со смертностью, инвалидизацией, заболеваемостью в целевой группе

Table 4

Modelling results of economic losses due to mortality, disability and morbidity in the target group

Показатели / Parameters	1-й год / 1-st year	2-й год / 2-d year	3-й год / 3-d year	4-й год / 4-h year
Терапия статинами / Statins therapy				
Экономические потери от смертности за год, млн руб.	329,6	465,8	648,0	888,1
Экономические потери от инвалидности за год, млн руб.	574,4	534,4	502,0	456,8
Экономические потери от ВУТ	664,1	622,8	577,0	528,8
ИТОГО, млн руб.	1568,1	1623,0	1727,0	1873,8
Терапия алирокумаб + статины / Therapy with alirocumab + statins				
Экономические потери при влиянии на смертность, млн руб.	235,6	333,0	471,3	645,3
Экономические потери при влиянии на инвалидность, млн руб.	476,7	456,5	441,8	415,0
Экономические потери при влиянии на ВУТ, млн руб.	551,2	532,0	492,8	480,4
ИТОГО, млн руб.	1263,6	1321,5	1405,9	1540,7
Экономический эффект, млн руб.	304,5	301,5	321,1	333,1

Примечание: ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Notes: VUT — temporary disability losses.

Таким образом, расчётный размер предотвращённых потерь ВВП от смертности в целевой группе за 4 года в случае применения препарата составил 1260,2 млн руб. (табл. 4, рис. 1).

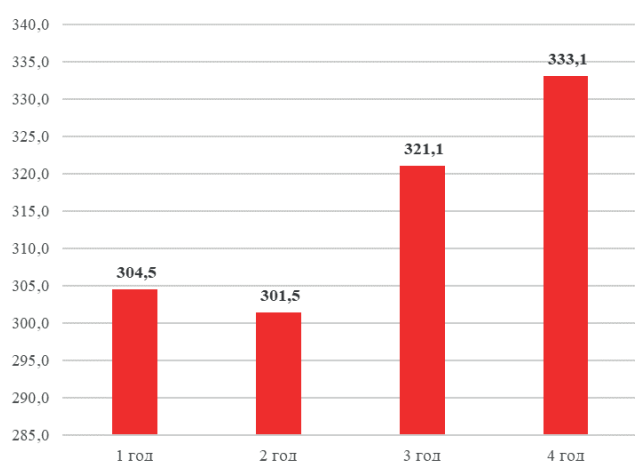


Рис. 1. Экономический эффект применения алирокумаба у пациентов целевой группы в результате предотвращения смертности, млн руб.

Fig. 1. Economic effect of alirocumab in the target group due to mortality decreasing, mln rub.

Наиболее высокий экономический эффект отмечен на 4-й год применения препарата (333,1 млн руб.). Ежегодный размер предотвратимых потерь ВВП от смертности в целевой группе в случае применения препарата составляет 27–30%. Ежегодная экономия в расчёте на каждого пациента в случае применения алирокумаба составляет в среднем от 7 до 17%.

Наибольшее влияние на динамику потерь от инвалидизации и смертности лиц целевой группы отмечается в возрастной группе 40–59 лет. Только для данной группы в случае применения алирокумаба можно сократить потери от инвалидизации и смертности на 159,2 млн руб. за год (83% от общего экономического эффекта).

К прямым расходам здравоохранения были отнесены затраты на все этапы лечения, включая профилактику, специализированное лечение, медицинскую реабилитацию. Затраты на специализированное лечение включали также расходы на соответствующее лекарственное обеспечение [17]. С учётом средневзвешенных данных по стоимости ацетилсалициловой кислоты (частота применения 82%), ингибиторов P2Y12 рецепторов

тромбоцитов (98%), иАПФ (80%), статинов (95%) рассчитана годовая стоимость такой терапии — 16931,78 руб./пациент.

В таблице 5 представлены результаты итоговых значений прямых и непрямых затрат при лечении пациентов целевой группы.

Таблица 5

Затраты при лечении пациентов целевой группы

Table 5

Costs of treatment in the target group

Технология / Technology	1-й год / 1-st year	2-й год / 2-d year	3-й год / 3-d year	4-й год / 4-th year
Терапия статинами / Statins				
Прямые затраты, млн руб.	1 190,1	1 237,7	1 287,2	1 338,7
Непрямые затраты, млн руб.	1 568,1	1 623,0	1 727,0	1 873,8
Итого, млн руб.	2 758,2	2 860,7	3 014,2	3 212,5
Терапия алирокумаб + статины / Alirocumab + statins				
Прямые затраты, млн руб.	1 101,23	1 102,74	1 104,31	1 105,94
Непрямые затраты, млн руб.	1 263,6	1 321,5	1 405,9	1 540,7
Итого, млн руб.	2 364,8	2 466,8	2 597,0	2 779,4
Разница, млн руб.	393,4	393,9	417,2	433,1

При включении препарата алирокумаб в программу лекарственного обеспечения в рамках Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», например, в 2024 году доля расходов на закупку препарата для пациентов целевой группы (3029 больных) может составить всего 0,01%. В то же время экономический эффект от включения только в первый год составит не менее 393,4 млн рублей бюджетных средств. Как мы полагаем, сэкономленные средства можно будет направить на лечение пациентов с ССЗ или другие цели.

Таким образом, в результате сравнения прямых и непрямых затрат при лечении пациентов целевой группы с применением статинов и с применением технологии алирокумаб + статины было получено, что применение алирокумаба позволяет экономить на каждом случае лечения порядка 129,9 тыс. руб., причём в связи с нарастанием эффекта влияния от применения алирокумаба на показатели смертности и инвалидизации, данная экономия имеет положительную динамику, составив к 4-у году применения на 1 случай заболевания порядка 143 тыс. руб.

Следует отметить, что, начиная с 4-го года применения препарата возможно получение положительного экономического эффекта от применения

алирокумаба в части затрат на госпитализацию. Таким образом, размер предотвратимых потерь за счёт применения препарата алирокумаб может составить 1638 млн руб. за 4 года.

Результаты анализа чувствительности полученных результатов, выполненного по классическим методикам [18], при изменении численности целевой группы представлены на рис. 2.

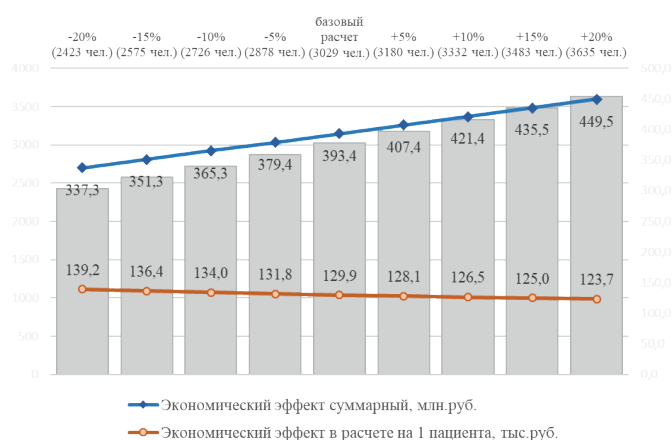


Рис. 2. Анализ чувствительности при изменении численности целевой группы

Fig. 2. Sensitivity analysis when amount of the target group has been changed

В соответствии с полученными результатами, чувствительность данных демонстрирует прямую связь с суммарным экономическим эффектом и обратную связь с удельным экономическим эффектом при изменении численности целевой группы. Увеличение числа пациентов на 20% приведёт к росту экономического эффекта на 14%. В то же время в расчёте на 1 пациента увеличение числа пациентов на 20% приведёт к снижению экономического эффекта на 5%.

Результаты анализа чувствительности полученных результатов при изменении стоимости препарата алирокумаб представлены на рис. 3.

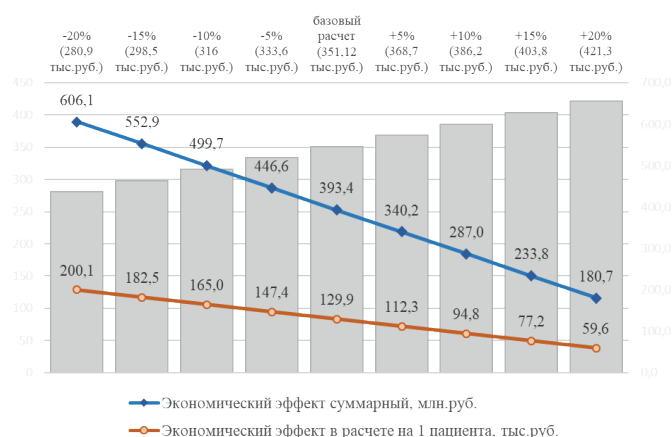


Рис. 3. Анализ чувствительности при изменении стоимости алирокумаба

Fig. 3. Sensitivity analysis when cost of alirocumab has been changed

В соответствии с полученными результатами, увеличение стоимости препарата Алирокумаб даже до 20% сохраняет его экономический эффект.

Проведённый анализ чувствительности модели к изменению стоимости препарата подтверждает основной сценарий выполненного исследования по оценке экономического эффекта от применения препарата алирокумаб пациентам целевой группы.

Заключение / Conclusion

Данная работа реализована с целью оценки экономического эффекта потенциального расширения программы бесплатного лекарственного обеспечения в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» пациентов, перенёвших ССС с тяжёлой, в том числе семейной, гиперхолестеринемией в горизонте времени 4-х лет при включении в неё алирокумаба.

На основании проведённого исследования было получено, что применение препарата алирокумаб

в целевой группе больных позволяет добиться ежегодного снижения показателей смертности на 30%, инвалидизации — на 15% в первые три года и в дальнейшем в среднем за год на 7%. В связи с применением препарата отмечено снижение количества повторных госпитализаций, составляющих в среднем 1,6 случаев на одного пациента целевой группы, что, в свою очередь снижает число дней временной утраты трудоспособности ежегодно в среднем на 15% первые 3 года и по 8% в последующие годы.

Данные показатели легли в основу расчётов прямых и не прямых расходов, составляющих размер экономического эффекта от применения препарата алирокумаб.

Было решено произвести исследование методом анализа «затраты-эффективность», включив в исследование прямые расходы системы здравоохранения на лечение пациентов целевой группы. Экономический эффект (экономия бюджетных средств) от применения схемы препарата алирокумаб + статины составил 469,8 млн руб. в расчёте на численность целевой группы, а удельный экономический эффект (экономия) в расчёте на 1 пациента целевой группы составил 155,1 тыс. руб., что вполнину покрывает расходы на самый затратный этап лечения пациентов целевой группы — госпитализацию (расходы на 1 пациента составляют порядка 323 тыс. руб.).

Анализ чувствительности подтвердил выводы об экономической целесообразности применения алирокумаба у данной группы пациентов.

На основании полученных данных можно сделать **вывод**, что включение ингибиторов PCSK9 (на примере алирокумаба) в список лекарственных препаратов, предоставляемых для амбулаторного лечения пациентов, перенёвших ССС, может снизить расходы бюджета на лечение пациентов целевой группы, в первый год — на 327,7 млн руб.; в течении двух лет — на 663 млн руб.; за 4-х летний период (накопительным итогом) — на 1638 млн руб.

Ограничения исследования: за число дней ВУТ были приняты данные о количестве дней госпитализаций по каждому заболеванию, включённому в целевую группу, рассчитанные на основании формы ФФСН № 30; моделирование изменений показателей смертности, инвалидизации, госпитализаций осуществлялись на основании данных о размере целевой группы, рассчитанной ранее [9]; ввиду отсутствия данных о половозрастной структуре госпитализированных пациентов целевой группы, расчёты экономического ущерба от ВУТ корректировке с учётом указанных параметров не подвергались.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare that there are no potential conflicts of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в получение результатов, написание и редактирование статьи.

Authors' participation. All authors have brought a significant contribution to obtaining the results, writing, and editing the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обухова Ольга Валерьевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: obuhova@mednet.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2745-8383>

SPIN-код: 1483–9937

к. пол. н., заместитель директора по экономике здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Богомазова Анна Сергеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-7950>

н. с. отдела экономики и ресурсного обеспечения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Мешков Алексей Николаевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-6233>

SPIN-код: 6340–5187

д. м. н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Ежов Марат Владиславович,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

SPIN-код: 7623–2135

д. м. н., профессор, гл. н. с. отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Obuhova

Corresponding author

e-mail: obuhova@mednet.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2745-8383>

SPIN code: 1483–9937

PhD, Cand. Sci. (Political), Deputy Director for Health Economics FGBU “Russian research institute for health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Anna S. Bogomazova

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-7950>

Researcher, Researcher at the Department of Economics and Sources Equipment FGBU “Russian research institute for health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Alexey N. Meshkov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-6233>

SPIN code: 6340–5187

PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Institute of personalized medicine FGBU “NMIC TPM” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Marat V. Ezhov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

SPIN code: 7623–2135

PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Head researcher of Dept. of atherosclerosis problems, Head of disorders of lipid metabolism laboratory, National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E. I. Chazov, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2022 г. N 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выпол-

нения хирургического вмешательства" (электронный ресурс). [Order of MoH RF 29.09.2022 #639n "On approval of the list of medicines for medical use in order to provide outpatient care to persons under dispensary supervision who have suffered stroke, myocardial infarction, as well as who underwent coronary artery bypass grafting, coronary artery angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, within 2 years from the date diagnosis and (or) surgical intervention". (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/405567511/>. Ссылка активна на 02.11.2023).

2. Duan Y, Gong K, Xu S, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Aug 2;7(1):265. doi: 10.1038/s41392-022-01125-5.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена", 2023 г. (электронный ресурс) [Clinical Guidelines "Lipids' metabolism disorders" (In Russ.)]. дата обращения Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1. Ссылка активна на 02.11.2023.
5. Jaam M, Al-Naimi HN, et al. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res.* 2023 Mar;12(3):e220163. doi: 10.57264/ce-2022-0163.
6. Agnello F, Mauro MS, Rochira C, et al. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2023 Nov 23;1-18. doi: 10.1080/14779072.2023.2288169.
7. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:69-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
8. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2023 Mar 5;44(16):1408-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.
9. Игнатьева В.И., Концевая А.В., Драпкина О.М., Деркач Е.В. Лекарственные препараты, влияющие на активность PCSK9: моделирование эффективности у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда с неконтролируемой дислипидемией. *Качественная клиническая практика.* 2023;(2):59-69. [Ignatyeva VI, Kontsevaya AV, Drapkina OM, Derkach EV. Drugs influencing on PCSK9 activity: modelling of efficacy in patients who had myocardial infarction with uncontrolled dyslipidemia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(2):59-69. (In Russ.) doi: 10.37489/2588-0519-2023-2-59-69].
10. Государственный реестр предельных отпускных цен (электронный ресурс) обращение к ресурсу 02.11.2023. [Govt Reestr predelnikh otpusknih cen (In Russ.)]. accessed 02.11.2023 rosminzdrav.ru.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Пралуэнт. Электронный ресурс Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru), обращение к ресурсу 02.11.2023 [SmPC Praluent. Govt Reestr of medicines. (In Russ.)]. accessed 02.11.2023 rosminzdrav.ru.
12. ГОСТ Р 57525-2017 Национальный стандарт Российской Федерации. «Клинико-экономические исследования. Общие требования» (электронный ресурс). [GOST R 57525-2017 The national standard "Clinical-economic trials. Common requirements". (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200146142>. Ссылка активна на 02.11.2023.
13. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (электронный ресурс). [Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation No. 192, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 323n, Ministry of Finance of the Russian Federation No. 45n, Rosstat No. 113 dated 04/10/2012 "On approval of the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population". (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/902344829>. Ссылка активна на 02.11.2023.
14. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 (электронный ресурс). [Program of govt guaranties of free medical aid on 2023 and planned period for 2024-2025 yy. Govt Order #2497 at 29.12.2022 (In Russ.)]. Доступно по: pravo.gov.ru/document/view/0001202212310044. Ссылка активна на 02.11.2023.
15. Расшифровка клинико-статистических групп заболеваний для оплаты медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях (Группировщик КСГ) на 2023 год. <Письмо> Минздрава России от 26.01.2023 N 31-2/И/2-1075 (ред. от 11.05.2023) "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования" (вместе с "Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования", утв. Минздравом России N 31-2/И/2-1075, ФФОМС N 00-10-26-2-06/749 26.01.2023) (электронный ресурс). legalacts.ru/doc/, обращение к ресурсу 02.11.2023. [On methodological guidelines on ways to pay for medical care at the expense of obligatory medical insurance" (together with "Methodological guidelines on ways to pay for medical care at the expense of obligatory medical insurance") Ministry of Health RF (In Russ.)]. Доступно по: legalacts.ru/doc/. Ссылка активна на 02.11.2023.
16. Приказ Минэкономразвития России, Минздравсоцразвития России, Минфина России, Росстата № 192/323н/45н/113 от 10 апреля 2012 года «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (электронный ресурс). [About methodology of economic losses due to mortality, morbidity and disability approval. Order. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/>. Ссылка активна на 02.11.2023.
17. Бойцов С.А., Алесян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(6):703-709. [Boytsov SA, Alekhan BG, Shakhnovich RM, Ganyukov VI. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(6):703-709. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-12-14.
18. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions* / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Meditsina, 2005. (In Russ.)].

Рецензия на книгу «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии»

© Сычев Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В 2023 г. вышла в свет книга «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии» под общей ред. Ярового С. К., Хохлова А. Л. Настоящая работа посвящена практическим вопросам эмпирической терапии наиболее распространённых неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний. В монографии с позиции клинической фармакологии представлены основные положения противомикробной терапии. Разъясняются общие закономерности назначения и распределения антибактериальных средств, понятия базового и резервного препарата, селекции госпитальных штаммов, природной и приобретённой резистентности. Сравниваются антибактериальные препараты попарно между собой на основании анализа их спектров противомикробной активности. Рассматривается комбинированная (многокомпонентная) антибактериальная терапия. Описаны нежелательные схемы противомикробной терапии, проанализированы варианты с недостаточной эффективностью, неудовлетворительным профилем безопасности.

Ключевые слова: антибиотики; антибиотикотерапия; клиническая фармакология; противомикробные средства; фармакотерапия инфекционных заболеваний

Для цитирования: Сычев Д. А. Рецензия на книгу «Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии». *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):120–122. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-120-122>

Поступила: 15.10.2023. **В доработанном виде:** 05.11.2023. **Принята к печати:** 11.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Review of the book “Practical issues of rational antibacterial therapy”

© Dmitry A. Sychev

FSBEI FPE “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. In 2023, the book “Practical Issues of Rational Antibacterial Therapy” under general ed. Yarovoy SK, Khokhlov AL, was published. This monograph is devoted to practical issues of empirical therapy for the most common nonspecific infectious and inflammatory diseases. The monograph presents the main provisions of antimicrobial therapy from the perspective of clinical pharmacology. The general patterns of prescription and distribution of antibacterial agents, the concepts of basic and reserve drugs, selection of hospital strains, natural and acquired resistance are explained. Antibacterial drugs are compared in pairs with each other based on an analysis of their spectra of antimicrobial activity. Combination (multicomponent) antibacterial therapy is being considered. Undesirable regimens of antimicrobial therapy are described, options with insufficient effectiveness and an unsatisfactory safety profile are analyzed.

Keywords: antibiotics; antibiotic therapy; clinical pharmacology; antimicrobial agents; pharmacotherapy of infectious diseases

For citation: Sychev DA. Review of the book “Practical issues of rational antibacterial therapy”. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(4):120–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-120-122>

Received: 15.10.2023. **Revision received:** 05.11.2023. **Accepted:** 11.11.2023. **Published:** 30.12.2023

Настоящая работа посвящена актуальному вопросу современной клинической медицины — лекарственной терапии и профилактике неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Сложность изучаемого автором аспекта уже в том, что чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам непрерывно изменяется, растёт число полирезистентных штаммов, и результаты ранее проведённых исследований быстро утрачивают ценность. Данные, полученные пяти-шесть лет назад, уже требуют весьма критического отношения.

В Российской Федерации зарегистрировано более 100 антибактериальных препаратов по международному непатентованному наименованию, однако выбор их, особенно внутригрупповой, для практических врачей затруднён. Неоднозначная ситуация наблюдается при необходимости назначения противомикробной терапии коморбидному пациенту с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, влияющими на фармакокинетику лекарственных препаратов или снижающими иммунологическую реактивность организма. Нормативная база по данному вопросу проработана недостаточно.

Несмотря на свою адресованность клиницистам, монография построена, как это принято в литературе по фармакологии, то есть рассматриваются не нозологии, а фармакологические группы и отдельные лекарственные средства. Это позволило полностью исключить описание клинической картины заболеваний, методик диагностики, хирургической помощи и т.д., сконцентрировав внимание на вопросах фармакодинамики, фармакокинетики антибактериальных препаратов, лекарственных взаимодействиях, механизмах приобретённой устойчивости возбудителей к антибактериальным средствам и т.д.

Оказание помощи пациентам, страдающих почечной недостаточностью, формально относится к специальности «нефрология», тем не менее, во всех крупных клиниках постоянно наблюдается существенный процент пациентов с хронической почечной недостаточностью, как правило, выступающей в роли осложнения основного урологического заболевания. В данной монографии особенности лекарственной терапии неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний в условиях почечной, а также печёночной недостаточности рассматриваются очень подробно, что является несомненным преимуществом работы.

Очень сложен для современной клинической фармакологии вопрос выбора лекарственного препарата в рамках одной фармакологической группы. Каждая фармакологическая группа с течением времени совершенствуется, пополняясь новыми представителями. Причём вектор этих изменений далеко не всегда направлен в сторону прямого повышения эффективности. Нередко фармакологическая группа совершенствуется в сторону улучшения профиля безопасности при почти неизменной эффективности. Например, α -адреноблокаторы. А иногда формулировка «повышение эффективности» вовсе утрачивает смысл. Вышедший не столь давно в клиническую практику цефалоспорин V поколения цефтаролин позиционируется как единственный цефалоспорин, способный подавлять госпитальные штаммы стафилококка, в частности MRSA. Данное свойство никак не может расцениваться как усовершенствование цефалоспоринов предыдущего IV поколения — антисинегнойных. Причём у цефтаролина антисинегнойная активность полностью отсутствует, что делает прямое сравнение этих препаратов по эффективности бессмысленным.

В данной монографии достаточно подробно рассматриваются эти аспекты фармакологии. Доступным языком разъясняется, в каком направлении развивается конкретная фармакологическая группа,



в чём состоит различие ранних представителей от более поздних, что позволяет практическому врачу более осмысленно производить выбор препарата, избегать необоснованных назначений дорогостоящих «новых» препаратов, а также противостоять навязчивой рекламе некоторых компаний.

Вопрос внутригруппового выбора крайне актуален и вместе с тем сложен. Авторы указывают на невысокое качество значительной доли исследований, посвящённых сравнению препаратов в рамках одной фармакологической группы. Тем не менее, проанализировав имеющиеся источники, рассмотрев экспертные мнения, при необходимости воспользовавшись собственным опытом клинической работы, авторы смогли создать целостную картину внутригруппового выбора антибактериального препарата. И это является основным достоинством данной монографии.

Вопросы клинико-экономического анализа, без которого немыслима современная клиническая фармакология, напрямую в монографии не рассматриваются. Однако стоит подчеркнуть, что разработанные рекомендации по выбору препаратов направлены, в том числе, и на экономию финансовых средств. А выраженный акцент в пользу широкого назначения

ранних (а значит, менее дорогостоящих) представителей цефалоспоринов и фторхинолонов делает предложенные методики исполнимыми любой клиникой, даже в условиях ограниченного финансирования.

Книга предназначена для клинических фармакологов, терапевтов, хирургов и других специалистов, слушателей циклов повышения квалификации, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Выходные данные: Практические вопросы рациональной антибактериальной терапии / Яровой С. К., Хохлов А. Л. — М.: Издательство ОКИ, 2023. 288 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3951-2

Приобрести книгу в твёрдом переплёте или скачать её в электронном виде можно в ООО «Издательство ОКИ» по адресу:

<https://izdat-ok.ru/prakticheskie-voprosy-racionalnoj-antibakterialnoj-terapii>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычев Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

д. м. н., академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sychev

Corresponding author

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

PhD, Dr. Sci (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



Учебное пособие описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ — кандидатов, клинических исследований лекарств — кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Выходные данные: 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



Это полезный и компактный ресурс, пошаговый алгоритм по подготовке Предложения на включение лекарственных препаратов в ограничительные Перечни с изложением методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, а также экономических последствий их применения. После прочтения книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

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



В книге описывается методология фармаконадзора, организация пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих.

Выходные данные: Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 248 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2373-3



Руководство предназначено для повседневного использования членами Комитетов по этике, при экспертной оценке биомедицинских исследований; специалистами, занимающимися проведением таких исследований; работающими в клиниках, фармацевтических компаниях, контрактных исследовательских организациях, руководителями научных и клинических проектов, представителями регулирующих органов, научно-исследовательских институтов, высших аттестационных комиссий.

Выходные данные: 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



В настоящих рекомендациях авторы представляют вам, в каких случаях данные реальной клинической практики можно использовать для уменьшения неопределённости и совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи. Описаны современные методы планирования, проведения и публикации результатов исследований, основанных на доказательствах данных реальной клинической практики.

Выходные данные: 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

Приобрести книги можно по тел. +7 (916) 986-04-65 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-oki.ru>